

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Dezember 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/91727 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/107, 9/16 (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06116

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Mai 2001 (29.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 26 698.3 30. Mai 2000 (30.05.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95a, 68199 Mannheim (DE). HEGER, Robert [DE/DE]; Lugnitzerstr. 3, 69124 Heidelberg (DE). STADLER, Michael [DE/DE]; Plastyweg 18, 68809 Neulussheim (DE). WILKE, Peter [DE/DE]; Hohenzollernstr. 74, 67063 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158 Ellerstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE FORMULATION AND USE OF THIS FORMULATION

(54) Bezeichnung: SELBSTEMULGIERENDE WIRKSTOFFFORMULIERUNG UND VERWENDUNG DIESER FORMULIE-  
RUNG

**WO 01/91727 A2**

(57) Abstract: The invention relates to self-emulsifying formulations based on an active substance constituent and on a formulation base with a lipid constituent and with a binding agent constituent. The invention also relates to the use of this formulation as a dosed form in the area of life science. The invention also relates to a method for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation constituents while forming a plastic mixture and optionally while preparing the formulations as a dosed form, advantageously while using melt extrusion. The formulations spontaneously form emulsions in water or in aqueous fluids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft selbstemulgierende Formulierungen auf Basis einer Wirkstoffkomponente und einer Formulierungsgrundlage mit einer Lipidkomponente und einer Bindemittelkomponente, sowie die Verwendung dieser Formulierung als Dosierungsform im Life-Science-Bereich. Die Erfindung beschreibt auch ein Verfahren zur Herstellung selbstemulgierender Formulierungen durch Vermischen der Formulierungskomponenten unter Bildung eines plastischen Gemisches und gegebenenfalls unter Herrichtung der Formulierungen als Dosierungsform, vorteilhafterweise unter Anwendung der Schmelzextrusion. In Wasser oder wässrigen Flüssigkeiten bilden die Formulierungen spontan Emulsionen aus.

Selbstemulgierende Wirkstoffformulierung und Verwendung dieser Formulierung.

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft selbstemulgierende Formulierungen auf Basis einer Wirkstoffkomponente und einer Formulierungsgrundlage mit einer Lipidkomponente und einer Bindemittel-  
10 komponente; die Verwendung dieser Formulierung als Dosierungsform im Life-Science-Bereich; die Erfindung beschreibt auch ein Verfahren zur Herstellung selbstemulgierender Formulierungen durch Vermischen der Formulierungskomponenten unter Bildung eines plastischen Gemisches und gegebenenfalls unter Herrichtung der Formulierungen als Dosierungsform; und die Verwendung einer Formulierungsgrundlage bei der Anwendung wenigstens eines Wirkstoffs im Life-Science-Bereich.

Vielfach ist es erwünscht, Wirkstoffe in emulgiertter Form einzusetzen zu können. So werden im Bereich der Galenik schwerlösliche Wirkstoffe zusammen mit ausgewählten Hilfsstoffen formuliert, um eine ausreichende Resorption des Wirkstoffs beispielsweise im Gastrointestinaltrakt zu gewährleisten. Es handelt sich dabei üblicherweise um nichtionogene Tenside mit recht hohen HLB-Werten,  
25 z.B. Cremophor®, Tween®, etc. Dies gilt für den Pharmabereich genauso wie für den Pflanzenschutzsektor.

Beispielsweise werden in der WO 00/00179 Öle oder Fette unter Zusatz üblicher Emulgatoren emulgiert oder mikroemulgiert und wenig  
30 wasserlösliche Wirkstoffe werden dann in diese Emulsionen bzw. Mikroemulsionen eingearbeitet.

Obwohl diese Hilfsstoffe gemeinhin als chemisch indifferent bezeichnet werden, besitzen sie bekanntermaßen Nachteile, die sich  
35 insbesondere bei höheren Dosierungen durch lokale und/oder systemische Toxizität bemerkbar machen können.

Neben lokalen Reizzungen können aufgrund der Aufnahme dieser Solutibilisatoren durch einen Organismus unerwünschte Nebenwirkungen  
40 dieser Substanzen nicht ausgeschlossen werden.

Emulsionen beispielsweise zur parenteralen Verabreichung verwenden in der Regel emulgierende Phospholipide, insbesondere Lecithine. Aufgrund der unzureichenden chemischen Beständigkeit der  
45 Phospholipide können diese Emulsionen allerdings erhebliche Lagerstabilitätsprobleme bereiten. Zudem ist die Herstellung solcher Emulsionen aufwendig. So kann es erforderlich sein, die

Phospholipide in Wasser zusammen mit weiteren Emulsionsbestandteilen, beispielsweise Lipiden oder Lipidderivaten unter Hochdruck, d.h. bei mehreren 100 bar, zu homogenisieren.

5 Neben den zuvor beschriebenen flüssigen Emulsionen sind auch "feste" Emulsionen bekannt. Diese Formulierungen werden im Allgemeinen als selbstemulgierende Systeme bezeichnet, da sie sich in wässrigen Systemen unter Bildung einer Emulsion auflösen (vgl. M.O. Bachynsky et al., "Factors Affecting the Efficiency of a  
10 Self-Emulsifying Oral Delivery System", Drug Development and Industrial Pharmacy, 23 (8), (1997) 809-816; US 5,858,401). Auch hier kommen überwiegend die eingangs diskutierten solubilisationsfördernden Hilfsstoffe zur Anwendung, was die bekannten Nachteile mit sich bringt. Neben den vor allen zur Anwendung kommenden niedermolekularen Tensiden, z.B. Tween®, werden auch selbstemulgierende Systeme auf Basis polymerer Glycerid-Tenside beschrieben (A.T.M. Serajuddin, "Bioavailability Enhancement of poorly Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion in Surface Active and Self-Emulsifying Vehicles", Bulletin Technique Gattefossé,  
20 No. 90, (1997), S. 43-50). Diese polymeren Glyceride können aufgrund ihrer hohen HLB-Werte (z.B. Gelucire® 44/14 mit einem HLB-Wert von 14) als Tensid wirken. Wegen ihrer halbfesten Konsistenz müssen viele dieser Formulierungen in Gelatine-Kapseln abgefüllt werden. Dies gilt insbesondere für die Verwendung der in der Re-  
25 gel niedrig schmelzenden Glycerid-Tenside.

Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe, selbst-  
emulgierende Dosierungsformen zur Verfügung zu stellen, wird überraschenderweise durch Formulierungen gelöst, deren Formulierungsgrundlage eine Lipidkomponente und eine Bindemittelkomponente aufweist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher selbstemulgierende Formulierungen auf Basis

35

i) wenigstens eines Wirkstoffs

und einer Formulierungsgrundlage mit

40 ii) einer Lipidkomponente;

iii) einer Bindemittelkomponente; und

iv) gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

45

Der Begriff "Formulierung" meint im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein aus den Komponenten i), ii), iii) und gegebenenfalls iv) zusammengesetztes Gemisch.

5 Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer physiologischen Wirkung zu verstehen. Es handelt sich insbesondere um pharmazeutische Wirkstoffe (für Mensch und Tier im human- wie auch tiermedizinischen Bereich), Wirkstoffe für die Pflanzenbehandlung, Insektizide, Futter- und Nahrungsmittelwirkstoffe, Riechstoffe, Aromen und Parfümöl. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Eine Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen.

15 Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineral-  
stoffe. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der  
B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und  
Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften ver-  
20 standen werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothensäure, Biotin,  
Adenylysäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Amino-  
benzoësäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine  
der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-  
Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehö-  
25 ren auch Peptidtherapeutika. Zu Pflanzenbehandlungsmitteln zählen  
z. B. Vinclozolin, Epoxiconazol und Quinmerac.

Zu den pharmazeutischen Wirkstoffen gehören z.B.:

ridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin,  
 Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Ery-  
 thromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus glo-  
 bulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl,  
 5 Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluo-  
 xetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentami-  
 cin, Gingko biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza  
 glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyalu-  
 ronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydro-  
 10 morphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin,  
 Iohexol, Iopamidol, Isosorbide-Dinitrat, Isosorbide-Mononitrat,  
 Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, La-  
 betalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglut-  
 amid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Imipramin,  
 15 Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron,  
 Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopra-  
 mid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Mi-  
 soprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen  
 und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neo-  
 20 mycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotin-  
 säure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin,  
 Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin,  
 Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Panto-  
 thensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbi-  
 25 tal, Pentoxifyllin, Phenoxymethypenicillin, Phenylephrin, Phe-  
 nylpropanolamin, Phentyoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod,  
 Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Bromo-  
 criptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin,  
 Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Ri-  
 30 boflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin,  
 Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton,  
 Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid,  
 Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin,  
 Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexam-  
 35 säure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimetho-  
 prim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil,  
 Vitamin E, Folinsäure, Zidovudin.

Zu erfindungsgemäß verwendbaren Wirkstoffen gehört auch eine  
 40 Vielzahl ätherischer Öle (Aetheroleum), wie Angelikaöl (Angelicae  
 aetheroleum), Anisöl (Anisi aetheroleum), Arnicaöl (Arnicae ae-  
 theroleum), Aurantii aetheroleum, Baldrianöl (Valerianae aethero-  
 leum), Basilici aetheroleum, Bergamoteöl (Bergamottae aethero-  
 leum), Bohnenkrautöl, Bucco aetheroleum, Campher (Camphora), Car-  
 45 damomi aetheroleum, Cassiaöl, Chenopodiumöl (Chenopodii aethero-  
 leum), Chrysanthemenöl (Pyrethri aetheroleum), Cinae aetheroleum,  
 Citronellöl, Citronenöl (Limonis aetheroleum), Citrusöl (Citri

- aetheroleum), Costusöl, Curcumaöl (*Curcumae aetheroleum*), Eberwurzöl (*Carlinae aetheroleum*), Elemiöl, Estragonöl, Eucalyptusöl (*Eucalypti aetheroleum*), Fenchelöl (*Foeniculi aetheroleum*), Fichtennadelöl (*Piceae aetheroleum*), Fichtenöl, Filicis aetheroleum,
- 5 Galbanumöl, Gaultheriae aetheroleum, Geraniumöl, Guajakholzöl (*Guaiaci aetheroleum*), Haselwurzöl (*Asari aetheroleum*), Irisöl (*Iridis aetheroleum*), Johanniskrautöl (*Hyperici aetheroleum*), Kalmusöl, Kamillenöl (z.B. *Chamomillae romanae aetheroleum*; *Matricariae aetheroleum*), Kiefernnadelöl (*Pini aetheroleum*), Kno-
- 10 blauchöl (*Allii sativi aetheroleum*), Korianderöl (*Coriandri aetheroleum*), Kümmelöl (*Carvi aetheroleum*), Lauri aetheroleum, Lavendelöl (*Lavandulae aetheroleum*), Lemongrasöl, Liebstöckelöl (*Levisticci aetheroleum*), Lorbeeröl, Lupuli strobuli aetheroleum, Macisöl, Majoranöl (*Majoranae aetheroleum*), Mandarinenöl, Melis-
- 15 senöl (*Melissae aetheroleum*; *Calaminthae aetheroleum*), Menthol (*Mentholum*), Millefolii aetheroleum, Minzöl (*Menthae arvensis aetheroleum*), Muskatellersalbeiöl, Muskatnußöl (*Myristicae aetheroleum*), Nardenöl (z.B. aus *Nardostachys jatamansi*), Nelkenöl (*Caryophylli aetheroleum*), Neroliöl, Niaouli, Olibanumöl, Ononidis
- 20 aetheroleum, Opopanaxöl, Orangenöl, Oreganoöl, Orthosiphonöl, Patchouliöl, Petersilienöl (*Petroselinum aetheroleum*), Petitgrainöl, Pfefferminzöl (*Menthae piperitae aetheroleum*), Rainfarnöl (*Tanaceti aetheroleum*), Rosenholzöl, Rosenöl, Rosmarinöl (*Rosmarini aetheroleum*), Rutaöl (*Rutae aetheroleum*), Sabinae aeth-
- 25 theroleum, Safranöl (*Croci aetheroleum*), Salbeiöl (*Salviae aetheroleum*), Sandelholzöl (*Santali aetheroleum*), Sassafrasöl (*Sassafras aetheroleum*), Sellerieöl (*Apii aetheroleum*), Senföl (*Senapsis aetheroleum*), Serphylli aetheroleum, Strohblumenöl (z.B. aus *Helichrysum italicum*), Tannenöl, Teebaum-öl, Terpentinöl (*Tere-*
- 30 *binthinae aetheroleum*), Thymianöl (*Thymi aetheroleum*), Wacholderbeeröl (*Juniperi aetheroleum*), Weihrauchöl, Ysopöl (z.B. aus *Hysopus officinalis* var. *decumbens*), Zedernholzöl, Zimtöl (*Cinnamomi aetheroleum*), Zypressenöl.
- 35 Einige der zuvor genannten ätherischen Öle sind auch als Insektizide, z.B. Chrysanthemenöl und Kalmusöl, oder als Repellentia, z.B. Cassiaöl, Campher, Terpentinöl, Citronellöl, Zimtöl und Nelkenöl brauchbar.
- 40 Die ätherischen Öle stellen in der Regel Stoffgemische dar. Als Gemischkomponenten sind vor allem Terpen-Verbindungen, z.B. Monoterpane, Sesquiterpene sowie Biterpene und Triterpene, Phenylpropanide, einfache Phenole und deren Ether, Phenolcarbonsäuren, geradkettige Kohlenwasserstoffe und deren Derivate, kurzket-
- 45 tige Säuren, schwefelhaltige Verbindungen, z.B. Senföle, und

stickstoffhaltige Substanzen, z.B. Indolderivate und Anthranilsäureester, zu nennen.

Im eigentlichen Sinne steht der Begriff "ätherisches Öl" für Substanzgemische, die durch Wasserdampfdestillation aus pflanzlichen Rohstoffen erhältlich sind. Die Gewinnung derartiger Öle kann je nach Menge und Art des Öls und in Abhängigkeit von dem zur Gewinnung eingesetzten pflanzlichen Rohstoff mit Ölextraktionsverfahren (Enfleurage-Verfahren), Lösungsmittlextraktion, Auspreßverfahren und anderen mechanischen Verfahren sowie Destillationsverfahren, zu denen auch die Wasserdampfdestillation gehört, erfolgen. Die so gewonnenen Öle können einer weiteren Reinigung unterzogen werden. Dies ist insbesondere bei wasserdampfdestillierten Ölen von Vorteil und insbesondere im Hinblick auf pharmazeutische oder kosmetische Anwendungen zweckmäßig.

Die Wirkstoffkomponente i) der erfindungsgemäßen Formulierungen enthält wenigstens einen Wirkstoff, insbesondere einen der zuvor genannten, und sie kann weitere, insbesondere unter den zuvor genannten auszuwählende, Wirkstoffe desselben oder eines anderen Typs enthalten.

Eine im Rahmen der vorliegenden Erfindung besondere Art von Wirkstoff ist aufgrund ihres fettähnlichen Charakters unter die Lipide, gegebenenfalls auch als Lipidderivat oder lipidhaltiges Gemisch, zu fassen. Derartige Wirkstoffe werden im folgenden als lipidartige Wirkstoffe bezeichnet. Ausführungen zu Lipiden beziehen sich auch auf derartige lipidartige Wirkstoffe. Insbesondere handelt es sich bei den erfindungsgemäß brauchbaren lipidartigen Wirkstoffen um Öle und vor allem um die zuvor genannten ätherischen Öle. Diese Art von Wirkstoff kann einen Teil oder die Gesamtheit sowohl der Wirkstoffkomponente i) als auch der Lipidkomponente ii) bilden. Gemäß eines besonderen Aspekts betrifft die vorliegende Erfindung daher selbstemulgierende Formulierungen auf Basis

- i') wenigstens eines lipidartigen Wirkstoffs und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe
- 40 und einer Formulierungsgrundlage mit
  - ii') gegebenenfalls einem weiteren Lipidkomponentenanteil;
  - iii) einer Bindemittelkomponente; und
  - 45 iv) gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

Demnach beinhaltet die Komponente i') die Wirkstoffkomponente i) sowie wenigstens einen Teil der Lipidkomponente ii); und die Komponente ii') den Teil der Lipidkomponente ii), der nicht von i') umfasst ist. Gemäß einer speziellen Ausführungsform dieses Aspekts umfaßt die Komponente i') die Wirkstoffkomponente i) sowie die Lipidkomponente ii), mit der Folge das die Komponente ii') nicht vorhanden ist. Die Komponente i') umfaßt wenigstens einen lipidartigen Wirkstoff, d.h. sie kann auch 2 oder mehrere dieser lipidartigen Wirkstoffe bzw. auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe umfassen. Gemäß einer weiteren speziellen Ausführungsform dieses Aspekts besteht die Komponente i') aus wenigstens einem lipidartigen Wirkstoff.

Demnach bezieht sich der Begriff "Lipidkomponente" - sofern nicht anderes angegeben ist - im allgemeinen auf die Komponente ii) und im speziellen z.B. auf den Lipidanteil der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii').

Vorteilhaft sind die erfindungsgemäßen Formulierungen insbesondere für diejenigen Wirkstoffe, die von der solubilisierenden Eigenschaft der bei Auflösung der Formulierungen in wässrigen Medien resultierenden Emulsionen profitieren. Dies sind vor allem schwer lösliche Wirkstoffe, insbesondere solche, bei denen zum Lösen 1 Teils Wirkstoff wenigstens 100, insbesondere wenigstens 25 1000 Teile und vorzugsweise wenigstens 10000 Teile Wasser erforderlich sind, aber auch leicht wasserlösliche Wirkstoffe, die nur ungenügende Wirkungen bei bestimmten Verabfolgungsarten entfallen.

Die Wirkstoffkomponente i) macht in der Regel 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 30 Gew.-% und insbesondere 5 bis 20 Gew.-% der Formulierung aus. Angaben in Gew.-% beziehen sich, sofern nicht anderes angegeben ist, auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer Formulierungen enthält Hilfsstoffe, nämlich gemäß einer Ausführungsform wenigstens ein Lipid, wenigstens ein Bindemittel und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe und gemäß einer weiteren Ausführungsform, bei der die Wirkstoffkomponente wenigstens einen lipidartigen Wirkstoff enthält, wenigstens ein Bindemittel und gegebenenfalls weitere Lipide und/oder weitere Hilfsstoffe.

Die Lipidkomponente erfindungsgemäßer fester Formulierungen enthält wenigstens ein Lipid, womit auch Lipidderivate und lipidhaltige Gemische bezeichnet sein sollen.

Der Begriff Lipid steht als Sammelbezeichnung für Fette und fettähnliche Substanzen. Die Fettähnlichkeit definiert sich insbesondere über das Löslichkeitsverhalten. Demnach sind fettähnliche Substanzen wie Fette selbst z.B. in Wasser praktisch unlöslich.

5 Wasserunlöslich sind Substanzen im erfindungsgemäßen Sinne insbesondere dann, wenn zum Lösen von 1 Teil Substanz wenigstens 1000 bis 10000 Teile und vorzugsweise wenigstens 10000 Teile Wasser erforderlich sind. Man bezeichnet sie auch als lipophil bzw. hydrophob.

10

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Lipide bevorzugt, die sich ein Organismus zu eigen machen kann, also beispielsweise aufnehmen und gegebenenfalls metabolisieren kann. In diesem Sinne realisieren diejenigen Lipide und Lipiddervative, die über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden können, eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung insbesondere im Rahmen pharmazeutischer Anwendungen. Natürliche Lipide und Derivate natürlicher Lipide, die pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein können, sind bevorzugt.

15

Insbesondere im Rahmen pharmazeutischer Anwendungen ist wenigstens ein Lipid der Lipidkomponente bevorzugt ausgewählt unter körpereigenen Lipiden. Zu den körpereigenen Lipiden gehören vor allem Lipide auf Basis von Fettsäuren mit einer geradzahligen Anzahl an Kohlenstoffatomen, insbesondere entsprechende Glyceride und Fettsäuren bzw. Derivate davon.

Der Begriff Fettsäure bezeichnet eine Gruppe aliphatischer gesättigter oder ungesättigter Carbonsäuren. In der Regel sind es unverzweigte Ketten mit 6 bis 30, vorzugsweise 8 bis 22 und insbesondere 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Zu den gesättigten Fettsäuren gehören beispielsweise Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecansäure, Laurinsäure, Tridecan-säure, Myristinsäure, Pentadecansäure, Palmitinsäure, Margarin-säure, Stearinsäure, Nonadecansäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure und Melissinsäure. Die ungesättigten Fettsäuren können einfach oder mehrfach ungesättigt, insbesondere einfach, zweifach, dreifach, vierfach, fünffach oder sechsfach ungesättigt sein. Beispielsweise gehören zu den einfach ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure, Ölsäure und Eruca-säure, zu den zweifach ungesättigten Fettsäuren Sorbinsäure und Linolsäure, zu den dreifach ungesättigten Fettsäuren Linolensäure und Elaeostearinsäure, zu den vierfach ungesättigten Fettsäuren Arachidonsäure, zu den fünffach ungesättigten Fettsäuren Clupano-donsäure und zu den sechsfach ungesättigten Fettsäuren Docosahexaensäure.

Bevorzugt sind einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren, vor allem Ölsäure, Palmitoleinsäure, Erucasäure, Linolsäure, Linolensäure.

5 Mit dem Begriff Glyceride bezeichnet man Ester des Glycerins. Je nach Anzahl der Estergruppen spricht man von Mono-, Di- und Triglyceriden. Der Säurerest eines Monoglycerids kann an 1- oder 2-Position sitzen und die Säurereste von Di- und Triglyceriden können gleich oder verschieden sein und in jeder erdenklichen Art 10 auf die drei möglichen Positionen des Glycerins verteilt sein. Bei den Säureresten handelt es sich bevorzugt um die zuvor beschriebenen Fettsäuren. Beispielsweise gehören zu den Monoglyceriden Glycerinmonobehenat, Glycerinmonocaprat, Glycerinmono- 15 coat, Glycerinmonoerucat, Glycerinmonoisostearat, Glycerinmonola- 20 nolat, Glycerinmonolaurat, Glycerinmonolinoleat, Glycerinmonomyristat, Glycerinmonooleat, Glycerinmonopalmitat, Glycerinmonorici- 25 noleat, Glycerinmonostearat, zu den Diglyceriden Glycerindicaprylat, Glycerindilaurat, Glycerindimyristat, Glycerindioleat, Glycerindipalmitat und Glycerindistearat, zu den Triglyceriden 30 Glycerintricaprylat, Glycerintriacylaurat, Glycerintrimyristat, Glycerintriocanoat, Glycerintrioleat, Glycerintriricinoleat und Glycerintristearat.

Bevorzugt sind Mono-, Di- und Triglyceride mit ungesättigten 25 Fettsäureresten, insbesondere den erfindungsgemäß bevorzugt verwendbaren Fettsäureresten, vor allem Glycerinmonooleat, Glycerin- 30 dioleat, Glycerintrioleat.

Vorzugsweise enthält die Lipidkomponente erfindungsgemäßer Formulierungen wenigstens eines der zuvor beschriebenen Lipide oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der zuvor beschriebenen Lipide, wobei sie weitere dieser Lipide und auch andere Lipide enthalten kann.

35 Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Lipidkomponente aus einem der zuvor beschriebenen Lipide.

Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Lipidkomponente aus einem Lipidgemisch aus wenigstens 40 zwei der zuvor beschriebenen Lipide, insbesondere aus einem Fettsäuregemisch, einem Glyceridgemisch oder einem Fettsäure/Glycerid-Gemisch.

Zu den Derivaten natürlicher Lipide, die pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein können, gehören vor allem diejenigen natürlichen Lipide, die chemisch und/oder physikalisch behandelt sind. Eine geeignete chemische Behandlung ist beispielsweise die Hy-

drierung ungesättigter Fettsäuren oder Fettsäurereste in Glyceriden. Eine geeignete physikalische Behandlung ist beispielsweise die Fraktionierung natürlicher Lipidgemische.

- 5 Zu den erfindungsgemäß verwendbaren Lipiden gehören auch lipidhaltige Naturstoffextrakte, die neben Lipid auch weitere Bestandteile enthalten können. Zu nennen sind hier vor allem die einschlägigen Arzneibüchern gelisteten Lipide und Lipidgemische und auch Derivate davon, wie pflanzliche Öle oder tierische Fette,
- 10 z.B. Olivenöl, Rizinusöl, Sesamöl, Erdnußöl, Mandelöl, Leinöl, Kakaobutter, Saffloröl, mittelkettige Triglyceride (Triglycerida mediocatenalia), Calcii behenás, Glyceroli monostearas, mittelkettige Partialglyceride (Partialglycerida mediocatenalia), höherkettige Partialglyceride (Partialglycerida longicatenalia),
- 15 die gegebenenfalls auch hydriert oder raffiniert sein können, wie hydriertes Rizinusöl bzw. raffiniertes Rizinusöl. Auch hier sind Lipide mit einem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren bzw. Fettsäureresten bevorzugt.
- 20 Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird wenigstens ein Teil der Lipidkomponente von wenigstens einem lipidartigen Wirkstoff gebildet. Auf obige Ausführungen zu lipidartigen Wirkstoffen wird sinngemäß Bezug genommen. Eine spezielle Ausführungsform sind erfindungsgemäße Formulierungen mit einer
- 25 Lipidkomponente, die aus wenigstens einem lipidartigen Wirkstoff, insbesondere den zuvor genannten Ölen und vor allem den ätherischen Ölen, besteht.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform weist die Lipidkomponente

30 ii) bzw. der Lipidanteil der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii') einen HLB-Wert von höchstens 12, vorzugsweise von höchstens 8 und insbesondere von höchstens 5 auf. Das HLB-System (Hydrophil-Lipophil-Balance system) ordnet grenzflächenaktiven Stoffen numerische Zahlenwerte zu, lipophile

35 Substanzen erhalten niedrige, hydrophile höhere HLB-Werte (Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4.Aufl., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996)). Insbesondere ist die Lipidkomponente ii) bzw. der Lipidanteil der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der

40 Komponente ii') nicht oder nur schlecht in Wasser löslich. Demnach lässt sich diese Ausführungsform vor allem mit den zuvor genannten Fettsäuren und Glyceriden bzw. Ölen und insbesondere ätherischen Ölen verwirklichen.

45 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die Lipidkomponente ii) bzw. der Lipidanteil der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii') einen Schmelzpunkt

## 11

von höchstens 50°C, vorzugsweise von höchstens 40°C und insbesondere von weniger als 30°C auf. Demnach lässt sich diese Ausführungsform vor allem mit Fettsäuren wie Tridecansäure, Laurinsäure, Elaeostearinsäure, vorzugsweise Undecansäure, Caprinsäure, 5 Erucasäure, insbesondere Pelargonsäure, Caprylsäure, Önanthsäure, Capronsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Palmitoleinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Clupanodonsäure und Docosahexaensäure, und Glyceriden, wie Glycerinmonolaurat, Glycerinmonolinoleat, Glycerinmonooleat, Glycerinmonopalmitat, Glycerinmonoricinoleat, Glycerindioleat, Glycerintrioleat und Glycerintriricinoleat, bzw. mit den zuvor genannten ätherischen Ölen verwirklichen.

Insbesondere bevorzugt ist es, dass wenigstens ein Teil der Lipidkomponente ii) bzw. des Lipidanteils der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii') und wenigstens ein Teil der Bindemittelkomponente in den erfindungsgemäßen Formulierungen eine molekulardisperse Verteilung ausbilden. Ist der Lipidanteil größer als der Bindemittelanteil, so spricht man von 20 einer molekulardispersen Verteilung des Bindemittels im Lipid. Vorzugsweise ist der Lipidanteil geringer als der Bindemittelanteil; dann spricht man von einer molekulardispersen Verteilung des Lipids im Bindemittel.

25 Der Begriff "molekulardispers" ist dem Fachmann bekannt und beschreibt im Wesentlichen Systeme, in denen eine Substanz, im vorliegenden Fall wenigstens ein Teil und vorzugsweise der überwiegende Teil der Lipid- bzw. Bindemittelkomponente, in einem Lösungsmittel in homogener Verteilung dispergiert ist. Das Lösungsmittel bildet dabei in der Regel eine Matrix, die erfindungsgemäß von der Bindemittel- bzw. Lipidkomponente oder zumindest von einem überwiegenden Teil von der Bindemittel- bzw. Lipidkomponente gebildet wird. Der Anteil an Lipidkristallen in einer erfindungsgemäßen Formulierung liegt in der Regel unter 12% und insbesondere unter 5%. Angaben zu Kristallanteilen beziehen sich auf die Gesamtmenge der jeweiligen Komponente.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform sind molekulardisperse Systeme fest, sie werden dann als feste Lösungen bezeichnet.

40 Eine erfindungsgemäße Formulierung, die im Wesentlichen frei von Lipidkristallen ist, stellt eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dar. Dieser Zustand entspricht der maximal möglichen Homogenisierung des Lipids bzw. Bindemittels in der Matrix. In der molekulardispersen Verteilung ist das System grenzflächenfrei.

Gemäß einer weiteren besonderen Ausführungsform liegt wenigstens ein Teil der Wirkstoffkomponente als molekulardisperse Verteilung vor. Der Anteil an Wirkstoffkristallen in einer erfindungsgemäßen Formulierung liegt in der Regel unter 12% und insbesondere unter 5 5%. Zu diesen Formulierungen gehören insbesondere diejenigen, die im Wesentlichen frei von Wirkstoffkristallen sind. Dieser Zustand entspricht der maximal möglichen Homogenisierung des Wirkstoffs in der Formulierungsgrundlage.

10 Erfindungsgemäße Formulierungen, die im Wesentlichen frei von Lipid- und Wirkstoffkristallen sind, und vor allem solche, in denen im Wesentlichen kein Bestandteil kristalline Anteile aufweist (im wesentlichen amorphe bzw. kristallfreie Formulierungen), stellen eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung 15 dar. Dieser Zustand entspricht der maximal möglichen Homogenisierung der Formulierungskomponenten. In der molekulardispersen Verteilung ist die Formulierung grenzflächenfrei.

Der Zustand solcher molekulardisperser Verteilungen, insbesondere 20 der fester Lösungen, lässt sich mit bekannten analytischen Verfahren untersuchen, z.B. mit der Differential Scanning Calorimetry (DSC) oder mit Weitwinkelröntgenstreuung-Messungen (WAXS-Messungen). Liegt eine molekulardisperse vor, so fehlt der bei der DSC-analytischen Messung der kristallinen Reinsubstanz auftretende, 25 in der Regel endotherme Schmelzpeak. Eine weitere Möglichkeit zur Kennzeichnung einer molekulardispersen Verteilung ist die Intensitätsverminderung und/oder Abwesenheit typischer Röntgenbeugungs-Signale bei WAXS-Analytik.

30 Der Anteil der Lipidkomponente an der Formulierung beträgt in der Regel 6 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 11 bis 40 Gew.-% und insbesondere 16 bis 25 Gew.-%.

Ein Kriterium für die Ermittlung der optimalen Menge Lipid ist 35 die Homogenität der erfindungsgemäßen Formulierung in der Schmelze. Insbesondere mit Blick auf die Obergrenze sollte eine homogene Einarbeitung des Lipids in die Schmelze ohne Phasenseparation gewährleistet sein.

40 Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt der Anteil der Lipidkomponente ii) bzw. der Lipidanteil der Komponente i'), gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii'), bezogen auf die Bindemittelkomponente höchstens 40 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 30 Gew.-% und insbesondere 45 höchstens 25 Gew.-%.

Die Bindemittelkomponente der erfindungsgemäßen Formulierungen kann auch als Bindemittel begriffen werden, das zumindest teilweise eine Bindemittelmatrix, insbesondere eine Polymermatrix bildet. Bindemittel im Sinne der Erfindung sind feste schmelzbare Lösungsmittel. Die Bindemittelmatrix dient vor allem zur Aufnahme, insbesondere zum Lösen wenigstens eines Teils der Lipidkomponente ii) bzw. des Lipidanteils der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii'). Vorzugsweise kommt es dabei zur Ausbildung von molekulardispersen Verteilungen. Diesbezüglich wird auf obige Ausführungen in Zusammenhang mit der Lipidkomponente Bezug genommen.

Vorzugsweise ist die Bindemittelkomponente in wässrigen Medien, zweckmässigerweise unter den Anwendungsbedingungen, also insbesondere physiologischen Bedingungen, zumindest teilweise löslich oder quellbar.

Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung gehören zu wässrigen Medien Wasser und Gemische aus Wasser und weiteren Komponenten, die mindestens 50 Gew.-%, bevorzugt mindestens 70 Gew.-% und insbesondere mindestens 90 Gew.-% Wasser enthalten. Zu wässrigen Medien gehören vor allem Körperflüssigkeiten, wie Flüssigkeiten des Verdauungstraktes, z.B. Magensaft und Darmsäfte, Speichel, Urin, Fäcesflüssigkeit, Wundsekret, Ergüsse, Fruchtwasser, Punktate, Lymph und Blut; Getränke auf Wasserbasis wie Tee, Kaffee, Limonaden oder Babynahrung, Nahrung zur parenteralen Ernährung, Säfte, Sirupe, Brauchwasser, z.B. Wasser zum Einsatz in der Tierfütterung und zum Gießen von Pflanzen sowie zur Schädlingsbekämpfung, Wasser zum Einsatz in Reinigungsprozessen, z.B. zum Waschen von Textilien oder Geschirr, Badewasser, wässrige Vehikel zur Verwendung in Formulierungen im Pharma-, Kosmetik- oder Pflanzenbehandlungsbereich, z.B. parenteral verabreichbare Vehikel, Salben-, Creme-, Pasten- oder Gelgrundlagen, Wasser oder wässrige Medien zur Verwendung in Aromatherapien oder zur Inhalation.

35

Unter Quellung versteht man im Wesentlichen einen Vorgang, bei dem sich Volumen und/oder Gestalt eines Festkörpers, beispielsweise einer erfindungsgemäßen festen Formulierung, bei Einwirkung von Flüssigkeiten, Dämpfen und Gasen, ändern. Quellbar bzw. löslich sind vor allem hydrophile Polymere, die Wasser zumindest oberflächlich anzulagern und/oder zwischen die Polymerketten, vornehmlich durch Absorption, aufzunehmen vermögen. Eine begrenzte Quellung führt in der Regel zur Gelbildung, weshalb erfindungsgemäß brauchbare begrenzt quellbare Polymere unter den gemeinhin als Gelbildnern bekannten Polymeren ausgewählt werden können. Eine unbegrenzte Quellung führt in der Regel zur Ausbildung von Lösungen oder kolloidalen Lösungen, weshalb erfindungs-

gemäß brauchbare, unbegrenzt quellbare Polymere unter den im jeweiligen wässrigen Medium zumindest kolloidal löslichen Polymeren ausgewählt werden können. Für den Bereich der pharmazeutischen Anwendungen und insbesondere mit Blick auf Körperflüssigkeiten, beispielsweise denen des Gastrointestinaltraktes, ist zu berücksichtigen, dass die physiologischen Bedingungen, vor allem der pH-Wert, örtlich unterschiedlich sein können. Ist es beispielsweise bevorzugt, dass der Wirkstoff vornehmlich im Duodenum aufgenommen wird, so kann es von Vorteil sein, daß die Bindemittelkomponente unter den im Duodenum herrschenden Bedingungen quellbar ist. Insbesondere kann es von Vorteil sein, wenn in vorgeschalteten Abschnitten des Gastrointestinaltraktes, insbesondere im Magen nur eine geringe oder vorzugsweise im Wesentlichen keine Quellung erfolgt. Es sei allerdings schon an dieser Stelle bemerkt, dass ein solches Verhalten erfindungsgemäßer Formulierungen nach Verabfolgung auch mit anderen Mitteln gewährleistet werden kann, im vorstehend geschilderten Fall beispielsweise mit magensaftresistenten Überzügen oder mehrschichtigen Formulierungen, in denen meist innenliegende wirkstoffhaltige Schichten erst am erwünschten Ort einer Quellung oder Lösung ausgesetzt sind.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform bildet die Bindemittelkomponente iii) unter den Anwendungsbedingungen der Formulierung keine Micellen aus. Eine CMC (kritische Micellbildungskonzentration) wird nicht erreicht.

Verfahrenstechnisch sind Bindemittelkomponenten vorteilhaft, die thermoplastisch verarbeitbar sind.

Vorzugsweise ist wenigstens ein Bindemittel der Bindemittelkomponente ausgewählt unter:

Synthetischen Polymeren, wie Polyvinylactamen, insbesondere Polyvinylpyrrolidon (PVP); Copolymeren von Vinylactamen, wie N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon und N-Vinyl- $\epsilon$ -caprolactam, aber insbesondere N-Vinylpyrrolidon, mit (Meth)acrylsäure und/oder (Meth)acrylsäureestern, wie langkettigen (Meth)acrylaten, z.B. Stearyl(meth)acrylat, Dialkylaminoalkyl(meth)acrylaten, die quaternisiert sein können, und Maleinsäureanhydrid, Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Vinylformamid, Vinylsulfonsäure oder quaternisiertem Vinylimidazol; Copolymerisaten von Vinylacetat und Crotonsäure; teilweiseiftem Polyvinylacetat; Polyvinylalkohol; (Meth)acrylharzen, wie Polyhydroxyalkyl(meth)acrylaten, Poly(meth)acrylaten, Acrylatcopolymeren, z.B. aus Acrylsäurealkyestern mit (Meth)acrylsäure, und Copolymerisaten von Dimethylaminoethylacrylaten und Methacrylestern (z.B. Eudragit-Typen); Polyalkylenglykolen, wie Polypropylenglykolen und Poly-

ethylenglykolen, vorzugsweise mit Molekulargewichten oberhalb von 1000, besonders bevorzugt oberhalb von 2000 und ganz besonders bevorzugt oberhalb von 4000 (z.B. Polyethylenglykol 6000); Polyalkylenoxiden, wie Polypropylenoxiden und vor allem Polyethylen-  
5 oxiden, vorzugsweise hochmolekular, vor allem mit gewichtsmittleren Molekulargewichten von mehr als 100000; Copolymerisaten von Methylmethacrylat und Acrylsäure; Polyacrylamiden, Polyvinylformamid (gegebenenfalls partiell oder vollständig hydrolysiert);

10

modifizierten natürlichen Polymeren, z.B. modifizierten Stärken und modifizierten Cellulosen, wie Celluloseestern und bevorzugt Celluloseethern, z.B. Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose,

15

Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Methylcellulose oder Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalaten, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Stärkeabbauprodukte, insbesondere Stärkeverzuckerungsprodukte, wie Maltodextrin;

20

natürlichen oder überwiegend natürlichen Polymeren, wie Gelatine, Polyhydroxyalkanoaten, z.B. Polyhydroxybuttersäure und Polymilchsäure, Polyaminosäuren, z.B. Polylysin, Polyasparagin, Polydioxane und Polypeptiden, und Mannanen, insbesondere Galactomanna-

25

nichtpolymeren Bindemitteln wie Polyolen; beispielsweise den in WO 98/22094 und EP 0 435 450 beschriebenen, insbesondere Zuckeralkoholen, wie Maltit, Mannit, Sorbit, Cellobiit, Lactit, Xylit, Erythrit und Isomalt (Palatinit).

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist wenigstens ein Bindemittel der Bindemittelkomponente ausgewählt unter den modifizierten natürlichen und vor allem den synthetischen Polymeren. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist wenigstens ein Bindemittel der Bindemittelkomponente ausgewählt unter den Zuckeralkoholen oder den Stärkeverzuckerungsprodukten.

40 Insbesondere bevorzugt ist wenigstens ein Polymer der Bindemittelkomponente ausgewählt unter Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymeren, Hydroxyalkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Cellulosephthalaten, Polyalkylenglyolen, (Meth)acrylharzen: beispielsweise die unter der Handelsbezeichnung Kollidon® geführten Polyvinylpyrrolidone mit gewichtsmittleren Molekulargewichten von etwa 2000 bis etwa  $1,5 \times 10^6$ , beispielsweise das unter der Handelsbezeichnung Kollidon® 17 PF ge-

führte Polyvinylpyrrolidon mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von etwa 7000 bis etwa 11000; Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere insbesondere mit einem Verhältnis Vinylpyrrolidon:Vinylacetat von etwa 30 zu etwa 70 bis etwa 70 zu etwa 30,  
5 beispielsweise das unter der Handelsbezeichnung Kollidon® VA 64 geführte Produkt mit einem Verhältnis Vinylpyrrolidon:Vinylacetat von etwa 60 zu etwa 40; Hydroxyalkylcellulosen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, insbesondere Hydroxypropylcellulose, beispielsweise die unter der Handelsbezeichnung Klucel® geführte  
10 Hydroxypropylcellulose; Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, beispielsweise die unter der Handelsbezeichnung Methocel® geführten Ethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl und Carboxymethylethergruppen enthaltenden Methylcellulose- und Methyl-  
15 cellulosederivatgemische, Cellulosephthalate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Polyalkylenglycole mit 2 und/ oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil, insbesondere Polyethylenglycole, beispielsweise die unter der Handelsbezeichnung Lutrol® geführten Polyethylenglycole mit gewichtsmittleren Moleku-  
20 largewichten von 2000 bis etwa 20000, und Polypropylenglycole, Copolymerisate auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und Methacrylsäureestern wie Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester, beispielsweise die unter der Handelsbezeichnung Eudragit® E geführten Acrylharze auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat, Methyl- und Butyl(meth)acrylat mit gewichtsmittleren Molekulargewichten von etwa 150000, Copolymerisate mit anionischem Charakter auf Basis von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, beispielsweise die unter den Handelsbezeichnungen Eudragit® L bzw. S geführten Acrylharze mit gewichtsmittleren  
25 Molekulargewichten von etwa 250000 bzw. 135000.  
30

Ganz besonders bevorzugt sind die vorstehend genannten Polyvinylpyrrolidone und Cellulosederivate, vor allem Kollidon® VA 64 und niedermolekulare Hydroxypropylcellulose, z.B. Klucel®EF mit gewichtsmittleren Molekulargewichten von etwa 45000 bis etwa 70000 bzw. etwa 80000, und Hydroxypropylmethylcellulose, z.B. Methocel® E3, E5 und E7.

Die Bindemittelkomponente erfindungsgemäßer Formulierungen enthält vorzugsweise wenigstens eines der zuvor beschriebenen Bindemittel. Sie kann weitere dieser Bindemittel und/oder andere Bindemittel enthalten. Über die Art des gewählten Bindemittels oder der Abmischung unterschiedlicher Bindemittelle können die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Formulierung variiert werden. Insbesondere kann auf diese Weise die Wirkstoff-Freisetzung gesteuert werden.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Bindemittelkomponente aus einem der zuvor beschriebenen Bindemittel. Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Bindemittelkomponente aus einem Gemisch aus 5 wenigstens zwei der zuvor beschriebenen Bindemittel.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die Bindemittelkomponente wenigstens einen Zuckeralkohol, der bevorzugt ausgewählt ist unter Maltit, Xylit und Isomalt, 10 und/oder ein oder mehrere Stärkeverzuckerungsprodukt(e), insbesondere Maltodextrin, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren hydrophilen Polymeren, die bevorzugt ausgewählt sind unter den oben genannten modifizierten natürlichen und synthetischen Polymeren, z.B. Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Copolymerisaten insbesondere mit Vinylacetat, oder Cellulose-derivaten, insbesondere Hydroxypropylcellulosen, Hydroxypropylmethylcellulosen oder Methylcellulosen, oder Polyethylenglykolen. Diese Bestandteile dieser Bindemittelkomponente liegen bevorzugt 15 in folgenden Mengenverhältnissen vor:

20

iii1) 5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-% und insbesondere 15 bis 30 Gew.-% wenigstens eines Zuckeralkohols und/oder wenigstens eines Stärkeverzuckerungsproduktes;

25

iii2) 10 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 50 bis 90 Gew.-% und insbesondere 70 bis 85 Gew.-% wenigstens eines hydrophilen Polymeren;

30

iii3) gegebenenfalls wenigstens eines der oben beschriebenen Polymere;

wobei die Summe der Anteile iii1), iii2), und iii3) 100 Gew.-% der Bindemittelkomponente beträgt.

35

Vorteilhaft für die Verwendung als polymeres Bindemittel sind solche Bindemittel, die einen K-Wert (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), S. 58-64 und 71-74) im Bereich zwischen 10 und 100, insbesondere zwischen 15 und 80 aufweisen.

40

Der Anteil der Bindemittelkomponente an der erfindungsgemäßen Formulierung beträgt in der Regel 20 bis 93,9 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 90 Gew.-% und insbesondere 40 bis 80 Gew.-%.

45

Im Bereich der pharmazeutischen Formulierungen beträgt der Anteil der Bindemittelkomponente an der erfindungsgemäßen Formulierung insbesondere 20 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 60 Gew.-% und insbesondere 40 bis 50 Gew.-%.

5

Erfindungsgemäße Formulierungen können neben Lipidkomponente ii) bzw. dem Lipidanteil der Komponente i') gegebenenfalls in Kombination mit der Komponente ii'), und Bindemittelkomponente iii) weitere Hilfsstoffe, z.B. pharmazeutisch und kosmetisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten (Hilfsstoffkomponente iv). Solche Hilfsstoffe können die Herstellung der Formulierung erleichtern und/oder deren Eigenschaften modulieren. Art und Menge werden vorteilhafterweise so gewählt, daß sie die Ausbildung der speziellen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Formulierungen und einer gegebenenfalls vorhandenen molekulardispersen Verteilung, insbesondere einer festen Lösung nicht beeinträchtigen bzw. nicht zu einer Destabilisierung dieses Systems beitragen.

Hilfsstoffe sind z.B. übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-%, bezogen auf die Bindemittelkomponente, betragen kann, z.B.

Füllstoffe, wie die oben erwähnten Zuckeralkohole, z.B. Mannit, Sorbit, Xylit und Isomalt (vgl. DE 195 36 394), Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, soweit vorhanden insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Schmiermittel, Gleitmittel und Trennmittel wie Magnesium-, Aluminium- und Calciumstearat, Talkum und Silicone, sowie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 30°C oder höher. Verfahrenstechnisch im Hinblick auf die Schmelzextrusion bevorzugt sind - wie in der DE 197 31 277 beschrieben - Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren, oder - zwecks Verbesserung der Verarbeitungseigenschaften - Lecithin, wie im Zusammenhang mit der Extrusion einer Isomalt enthaltenden Polymer-Wirkstoffschmelze in der DE 195 36 394 beschrieben ist. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. In der Regel erfüllen die erfindungsgemäß vorhandenen Lipide die Funktion dieser Hilfsstoffe, so daß nur geringe Mengen und vorteilhafterweise keine Schmiermittel, Gleitmittel und Trennmittel-

## 19

tel als Hilfsstoffe der Formulierung zugesetzt werden. Soweit vorhanden, beträgt die Gesamthilfsstoffmenge an Schmier- und Trennmitteln vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-% und insbesondere 0,1 bis 1 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

5

Fließmittel, z.B. Kieseladeren, insbesondere die unter der Handelsbezeichnung Aerosil® geführten hochreinen Siliziumdioxide, soweit vorhanden insbesondere in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

10

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente soweit vorhanden in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht 15 des Gemisches bevorzugt sind;

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall;

20

Weichmacher, insbesondere die unten beschriebenen.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions- und Formentrennmittel sowie Tenside, insbesondere anionische und 25 nicht-ionische, wie z.B. Seifen und seifenähnliche Tenside, Alkylsulfate und -sulfonate, Salze von Gallensäuren, alkoxylierte Fettalkohole, alkoxylierte Alkylphenole, alkoxylierte Fettsäuren und Fettsäureglycerinester, die alkoxyliert sein können, und Solubilisierungsmittel, wie Cremophor (polyethoxyliertes Rizinusöl), Gelucire, Vitamin E-TPGS und Tween (ethoxylierte Sorbitanfettsäureester), zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978). Da die erfindungsgemäßen Formulierungen beim Kontakt mit Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln Emulsionen ausbilden, kann ein Zusatz 35 eines oberflächenaktiven Hilfsstoffs, insbesondere von Stoffen mit hohen HLB-Werten, vor allem von mehr als 8, 10 und insbesondere von über 15, gering, in der Regel in Mengen von weniger als 1 Gew.-%, gehalten werden. Vorteilhafterweise kann auf einen solchen Zusatz verzichtet werden.

40

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrittetraacetat, Harnstoff, Phosphatide, wie Lecithin, so wie Zuckeralkohole, wie Xylit und Mannit, Zitronen- und Bern-

## 20

steinsäure, Gallensäuren, Stearine und andere, wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, (1986), S. 69-88, angegeben.

Als Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur 5 Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, (1989), S. 98-101).

Zugesetzt werden können auch Hilfsstoffe, wie Geschmackskorrigentien und Geruchsmaskierungsmittel, insbesondere Süßstoffe und 10 Aromen.

Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie es beispielsweise in Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4.Aufl., 15 Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996), dargestellt ist.

Hilfsstoffe im erfindungsgemäßen Sinn sind auch dosierungsformspezifische, d.h. auf eine bestimmte Dosierungsform, insbesondere perorale und vor allem Tabletten und Kapseln ausgerichtete Vehikel, auch niedrigschmelzende bzw. flüssige Hilfsstoffe, wie Polyalkylenglykole mit niedrigem Molekulargewicht, insbesondere Polyethylenglykol und/oder Polypropylenglykol mit gewichtsmittleren Molekulargewichten von weniger als 1.000, Wasser oder geeignete wässrige Systeme.

25

Die Hilfsstoffkomponente erfindungsgemäßer fester Formulierungen enthält vorzugsweise wenigstens einen der zuvor beschriebenen Hilfsstoffe. Sie kann weitere dieser Hilfsstoffe und/oder andere Hilfsstoffe enthalten.

30

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Formulierungsgrundlagen mit Hilfsstoffkomponente. In diesem Fall kann der Anteil an weiteren Hilfsstoffen in erfindungsgemäßen Formulierungen bis zu 30 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% und insbesondere 35 6 bis 15 Gew.-% betragen.

Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen, die

40 i) wenigstens einen Wirkstoff, vorzugsweise einen pharmazeutischen Wirkstoff;

ii) wenigstens eine ungesättigte Fettsäure, die vorzugsweise ausgewählt ist unter Ölsäure, Linolsäure und/oder Linolensäure, oder entsprechenden Mono- oder Diglyceriden;

## 21

iii) wenigstens ein Bindemittel, das ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonen, Vinylpyrrolidon-Copolymerisaten insbesondere mit Vinylacetat, oder Cellulosederivaten, insbesondere Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylmethylcellulosen; und

5

iv) gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, beispielsweise ein Fließmittel,

10 enthalten.

Eine weitere besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen, die

15 i') wenigstens einen lipidartigen Wirkstoff, vorzugsweise ein Öl und insbesondere ein ätherisches Öl;

ii') gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Lipide;

20 iii) wenigstens einen Zuckeralkohol, insbesondere Maltit und/oder Isomalt, und wenigstens ein Stärkeverzuckerungsprodukt, insbesondere Maltodextrin; und

iv) gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe

25

enthalten. Insbesondere können derartige Formulierung auch weitere Bindemittel, wie die oben genannten modifizierten natürlichen und synthetischen Polymere, z.B. Polyvinylpyrrolidone, Vinylpyrrolidon-Copolymerisate insbesondere mit Vinylacetat, oder Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylcellulosen, Hydroxypropylmethylcellulosen oder Methylcellulose, oder Polyethylenglykole enthalten.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten vorzugsweise weniger als 5 Gew.-% und insbesondere weniger als 1 Gew.-% Wasser. Eine besondere Ausführungsform stellen im wesentlichen wasserfreie Formulierungen dar.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind vorzugsweise von fester Konsistenz. Der Begriff "fest" besitzt hier die in einschlägigen Arzneibüchern in Zusammenhang mit Arzneizubereitungen zugeordnete Bedeutung. Des Weiteren können erfindungsgemäße Formulierungen auch von halbfester oder flüssig-viskoser Konsistenz sein. Auch die Begriffe "halbfest" und "flüssig-viskos" besitzen im Rahmen der vorliegenden Erfindung die in einschlägigen Arzneibüchern, in Zusammenhang mit Arzneizubereitungen zugeordneten Bedeutungen. Beispielsweise können bei verhältnismäßig hohen Anteilen an Lipi-

den und vor allem niedrigschmelzenden Lipiden, erfindungsgemäße Formulierungen von halbfester Konsistenz sein. Eine halbfeste und gewünschtenfalls auch flüssig-viskose Konsistenz kann bekanntermaßen auch durch den Zusatz geeigneter Hilfsstoffe, insbesondere 5 niedrigschmelzender oder flüssiger Vehikel, erzielt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen Formulierung gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe als Dosierungsform zur Anwendung wenigstens eines Wirkstoffs im Life-Science-Bereich.

Demnach finden erfindungsgemäße Formulierungen vornehmlich Anwendung im Life-Science-Bereich. Hierzu gehört insbesondere der pharmazeutische, sowohl human- als auch tiermedizinische Bereich.

15 In diesem Sinne finden die Formulierungen Anwendung als oder in Arzneiformen, d.h. die erfindungsgemäßen Formulierungen weisen, erforderlichenfalls zusammen mit weiteren Hilfsstoffen, zweckmäßige, der pharmazeutischen Praxis entsprechende Formen auf. Analoges gilt für den kosmetischen Bereich und angrenzende Gebiete 20 wie den Pflanzenschutz, Nahrungsmittelbereich und ähnliches. Zusammenfassend wird hier von einer Anwendung als oder in Dosierungsformen gesprochen, wobei der Begriff "Dosierungsform" eine mit Blick auf die Anwendung geformte Formulierung meint.

25 So bezeichnet der Begriff "Arzneiform" eine beliebige Dosierungsform zur Verabreichung von Wirkstoffen an einen Organismus, vorzugsweise an Säuger, insbesondere Menschen, und auch Nutz- oder Haustiere.

30 Zu gängigen Dosierungsformen gehören insbesondere Arzneiformen, wie (in alphabetischer Reihenfolge), Emulsionen und Mikroemulsionen, Granulate, Kapseln, Pellets, Pulver, Suspensionen, Suppositorien, Tabletten, insbesondere überzogene Tabletten, sowie analoge Dosierungsformen zur Anwendung in anderen Life-Science-Bereichen.

40 Emulsionen bzw. Mikroemulsionen können vom Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Typ sein und enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen als disperse bzw. dispergierende Phase. Zur Stabilisierung können diese Emulsionen bzw. Mikroemulsionen Emulgatoren, die bekanntermaßen zu diesem Zweck verwendet werden, enthalten. Ein Vorteil erfindungsgemäßer Formulierungen ist es allerdings, daß in der Regel nur geringe Mengen an Emulgator zugesetzt werden 45 und gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung auf einen Zusatz von Emulgatoren, insbesondere von O/W-Emulgatoren mit HLB-Werten von über 10 und insbesondere von über

15 verzichtet werden kann.

Granulate bestehen aus festen Körnern erfindungsgemäßer Formulierungen, wobei jedes Korn ein Agglomerat aus Pulverpartikeln darstellt. Als Arzneiform sind Granulate vorzugsweise zur oralen Anwendung bestimmt. Dem Anwender können Einzeldosiszubereitungen, beispielsweise in einem Beutelchen (Sachet), einem Papiersack oder einem Fläschchen abgepackte Granulate, oder Mehrdosenzubereitungen, die eine entsprechende Abmessung erfordern, angeboten werden. Vielfach stellen derartige Granulate aber nicht die eigentliche Arzneiform dar, sondern sie sind Zwischenprodukte bei der Herstellung bestimmter Arzneiformen, beispielsweise um als Tablettengranulat zu Tabletten verpreßt, als Kapselgranulat in Hartgelatinekapseln abgefüllt, oder als Trink- oder Trockensaftgranulate vor der Einnahme zunächst in Wasser gegeben zu werden.

Als Kapseln sind die erfindungsgemäßen Formulierungen in der Regel in einer harten, aus zwei Teilen zusammengesteckten oder einer weichen, einteiligen, geschlossenen Hülle von unterschiedlicher Form und Größe abgefüllt. Die Ein- oder Umhüllung bzw. Matrixeinbettung erfindungsgemäßer Formulierungen in geeignete Polymeren, also Mikrokapseln bzw. Mikrosphären ist ebenfalls möglich. Hart- wie Weichkapseln bestehen überwiegend aus Gelatine, wobei letztere einen geeigneten Anteil an weichmachenden Substanzen, wie Glycerol oder Sorbitol, aufweisen. Hartgelatine-Kapseln dienen zur Aufnahme erfindungsgemäßer Formulierungen, die eine feste Konsistenz aufweisen, beispielsweise als Granulat, Pulver oder Pellets. Weichgelatine-Kapseln bieten sich vor allem bei Formulierungen mit halbfester Konsistenz und erwünschtenfalls auch flüssig-viskoser Konsistenz an.

Pellets sind Granulate erfindungsgemäßer Formulierungen im Korngrößenbereich von ca. 0,5 bis 2 mm Durchmesser. Bevorzugt sind Pellets mit einer engen Korngrößenverteilung, vorzugsweise von 0,8 bis 1,2 mm, sowie im wesentlichen runder Gestalt.

In halbfesten Zubereitungen sind erfindungsgemäße Formulierungen in einem geeigneten Vehikel aufgenommen. Entsprechende Grundlagen sind dem Galeniker bekannt.

Suppositorien sind feste Zubereitungen zur rektalen, vaginalen oder urethralen Applikation. Um dem Verabreichungsweg gerecht zu werden, sind erfindungsgemäße Formulierungen in diesen Arzneiformen in der Regel in geeigneten Vehikeln aufgenommen, beispielsweise in bei Körpertemperatur schmelzenden Fetten wie Hartfett, Macrogole, d.h. Polyethylenglykolen mit Molekulargewichten von

1.000 bis 3.000 in verschiedenen Anteilen, Glycerolgelatine und ähnlichem.

Tabletten sind feste Zubereitungen vor allem zur oralen Anwen-

5 dung. Oral besitzt im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere die Bedeutung des Begriffs "Peroral", d.h. Tabletten zur Resorption bzw. Wirkung des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt.

Besondere Ausführungsarten sind überzogene Tabletten, Schichttabletten, Manteltabletten, Tabletten mit modifizierter Wirkstoff-

10 freisetzung, Matrixtabletten, Brausetabletten, Kautabletten oder Pillen. In der Regel enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen wenigstens einen Teil erforderlicher Tablettenhilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleit- und Schmiermittel, bzw. Sprengmittel. Erforderlichenfalls können Tabletten erfindungsge-

15 mäßer Formulierungen auch weitere geeignete Hilfsstoffe umfassen. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang insbesondere Hilfsstoffe, welche die Tablettierung unterstützen, beispielsweise Schmier- und Gleitmittel, z.B. die oben genannten, wobei vor allem zwecks erleichterter Komprimierung Magnesiumstearat bevorzugt ist.

20

Überzogene Tabletten weisen darüber hinaus geeignete Überzugsmaterialien, beispielsweise Filmlacke oder Dragierhilfsmittel, vor allem die unten genannten auf. Zu den überzogenen Tabletten gehören insbesondere Dragees und Filmtabletten.

25

Pulver sind fein disperse Feststoffe erfindungsgemäßer Formulierungen mit Korngrößen von in der Regel weniger als 1 mm. Obige Ausführungen zu Granulaten gelten entsprechend.

30

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Kapseln, die mit zerkleinertem Granulat, Pulver oder Pellets erfindungsgemäßer Formulierungen gefüllt sind, Trink- und Trockensaftgranulate aus erfindungsgemäßen Formulierungen und einem Zusatz an Geschmackskorrigentien, sowie insbesondere Tabletten.

In der Regel sind die erfindungsgemäßen Arzneiformen in geeigneter Form verpackt. Durchdrückpackungen aus Kunststoff und/oder Metall für feste Arzneiformen kommen häufig zur Anwendung.

40

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Formulierung durch Vermischen der Komponenten i), ii), iii) und gegebenenfalls iv) unter Ausbildung eines plastischen Gemisches. Somit sind für die Bildung

45 des plastischen Gemisches wenigstens zwei Maßnahmen erforderlich, einerseits das Vermischen der gemischbildenden Komponenten, andererseits deren Plastifizieren, d.h. deren Überführung in den pla-

stischen Zustand. Diese Maßnahmen können für einzelne oder mehrere Komponenten oder Komponententeile nacheinander, ineinander greifend, alternierend oder in sonstiger Weise erfolgen. Demnach ist es grundsätzlich möglich, während eines Mischvorganges 5 gleichzeitig in den plastischen Zustand zu überführen, oder zunächst zu vermischen und dann das Gemisch in den plastischen Zustand zu überführen. Im Laufe eines Verfahrens können mehrere plastische Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung gebildet werden, die miteinander und/oder mit weiteren Komponenten oder 10 Komponententeilen vermischt werden. Beispielsweise kann eine Vermischung aus einem Teil der Komponenten unter Ausbildung eines plastischen Gemisches granuliert werden, und das Granulat kann dann unter Zusatz weiterer Komponenten in ein weiteres plastisches Gemisch überführt werden, dessen Zusammensetzung derjenigen 15 der Formulierung entsprechen kann. Es können auch sämtliche Komponenten zunächst zusammengegeben und dann entweder gleichzeitig mit dem Vermischen in den plastischen Zustand, oder zunächst vermischt und anschließend in den plastischen Zustand überführt werden.

20

Die Bildung eines plastischen Gemisches kann durch Aufschmelzen, oder - unter zusätzlichem Eintrag mechanischer Energie, z.B. durch Kneten, Vermischen oder Homogenisieren - auch unterhalb der Schmelztemperatur des Gemisches erfolgen. Vorzugsweise bildet man 25 das plastische Gemisch bei Temperaturen unterhalb von 220°C. In der Regel erfolgt die Bildung des plastischen Gemischs nicht durch Anteigen oder partielles Lösen einer oder mehrerer Komponenten mit Flüssigkeiten oder Lösungsmitteln, sondern hauptsächlich oder ausschließlich durch thermische oder thermisch-mechanische 30 Einwirkung auf die Komponente(n), d.h. durch thermisches Plastifizieren. Bevorzugt erfolgt die Bildung des plastischen Gemischs durch Extrusion, besonders bevorzugt durch Schmelzextrusion. Die Verfahrensschritte des Plastifizierens können auf an sich bekannte Art und Weise durchgeführt werden, bei 35 spielsweise wie in der EP-A-0 240 904, EP-A-0 337 256, EP-A-0358 108, WO 97/15290 und WO 97/15291 beschrieben. Auf den Inhalt dieser Publikationen und insbesondere die darin enthaltenen Ausführungen zur Schmelzextrusion wird hiermit Bezug genommen.

40

Die Bindemittelkomponente sollte sich in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 30 bis 200°C, vorzugsweise 40 bis 170°C in einen plastischen Zustand überführen lassen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung sollte daher unter 220°C, vorzugsweise unter 180°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übli-

che, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

5 organische, vorzugsweise schwerflüchtige Verbindungen, wie z.B. C<sub>7</sub>-C<sub>30</sub>-Alkanole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit und Hexanole, Polyalkylenglykole, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 1000, wie z.B. Polyethylenlykole, Polypropylenglykole und Polyethylenpropylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoësäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt soweit vorhanden im Allgemeinen 0,5 bis 30, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Polymer und Weichmacher.

20

Die Menge an Weichmacher beträgt vorteilhaftweise höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit - im Bereich fester Formen - lagerstabile Formulierungen und Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluss zeigen. In der Regel ist der Zusatz eines Weichmachers zwecks Plastifizierung nicht erforderlich, da die erfindungsgemäß vorhandene Lipidkomponente weichmachende Eigenschaften besitzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorteilhaft bei Temperaturen unterhalb von 200°C und bevorzugt unterhalb von 170°C, aber oberhalb von Raumtemperatur (25°C), vorzugsweise oberhalb von 40°C, durchgeführt werden. Insbesondere führt man das Verfahren in einem Temperaturintervall durch, das sich 40°C, bevorzugt 30°C und besonders bevorzugt 20°C von der Erweichungstemperatur des Gemisches der Komponenten nach oben oder unten erstreckt.

In bestimmten Fällen kann es vorteilhaft sein, Komponenten oder Teile von Komponenten als Lösung oder Suspension in einem Lösungsmittel zuzugeben. Zweckmäßig sind insbesondere niedermolekulare flüchtige Lösungsmittel, z.B. Wasser, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Monoalkohole und deren Ether, Ester von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Monoalkanolen mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäuren, Alkane. Ein weiteres brauchbares Lösungsmittel ist flüssiges CO<sub>2</sub>. Wasserlösliche Wirkstoffe können als wässrige Lösung eingesetzt werden oder vorzugsweise in eine wässrige Lösung oder Dispersion der Bindemittelkomponente oder eines Teils davon aufgenommen werden. Entsprechendes gilt für Wirkstoffe, die in einem der genannten Lösungsmittel löslich sind, wenn die flüssige Form der zur

Anwendung kommenden Komponenten auf einem organischen Lösungsmittel basiert. Die erfindungsgemäß einzusetzenden Komponenten können geringe Mengen Lösungsmittel enthalten, z.B. aufgrund von Hygroskopie, Lösungsmitteleinschlüssen oder Kristallwasser. Der Gesamtlösungsmittelgehalt des plastischen Gemisches liegt vorzugsweise unter 15%, insbesondere unter 10% und besonders bevorzugt unter 5%. Vorzugsweise erfolgt die Bildung des plastischen Gemisches ohne Zusatz eines Lösungsmittels, d.h. insbesondere durch lösungsmittelfreie Schmelzextrusion.

10

Die Komponenten, d.h. Wirkstoff, Lipid und Bindemittel sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, können zunächst vermischt und dann in den plastischen Zustand überführt und homogenisiert werden. Insbesondere bei Verwendung empfindlicher Wirkstoffe hat es sich aber als vorteilhaft erwiesen, zunächst wenigstens einen Teil der Bindemittelkomponente und wenigstens einen Teil der Lipidkomponente, gegebenenfalls zusammen mit weiteren Hilfsstoffen, in den plastischen Zustand zu überführen. Hierzu können die Apparaturen, wie Rührkessel, Rührwerke, Feststoffmischer etc., im Wechsel betrieben werden. Anschließend können empfindliche Wirkstoffe eingemischt (homogenisiert) werden, vorzugsweise in "Intensivmischern" in plastischer Phase bei sehr kleinen Verweilzeiten. Der (die) Wirkstoff(e) kann (können) als solche, d.h. in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Lösung, Suspension oder Dispersion eingesetzt werden.

In bestimmten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann es vorteilhaft sein, zunächst ein plastisches Gemisch aus Bindemittel und Wirkstoff und gegebenenfalls Hilfsstoffen zu bilden und zu diesem Gemisch das Lipid zu geben. Diese Vorgehensweise kann insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn der Wirkstoff weichmacherähnliche Eigenschaften besitzt und die dadurch erreichbare Erniedrigung der Gesamtverfahrenstemperatur wünschenswert ist.

35

In bestimmten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann es vorteilhaft sein, zunächst Wirkstoff und Lipid zu vermischen und dann zu plastifiziertem Bindemittel zu geben. Diese Vorgehensweise kann insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn Wirkstoff und/oder Lipid thermisch labil sind.

Das Plastifizieren, Aufschmelzen und/oder Vermischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind Extruder oder beheizbare Behälter mit Rührwerk, z.B. Kneter, (wie der unten noch erwähnten Art).

- Als Mischapparat sind auch solche Vorrichtungen brauchbar, die in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-  
5 Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren  
10 (z.B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Kneter der Fa. Buss), Doppelmuldenkneter (Trogmischer) und Stempelkneter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z.B. Dispax der Firma IKA).  
15 Bei empfindlichen Wirkstoffen erfolgt vorzugsweise zunächst das Überführen der Bindemittelkomponente und der Lipidkomponente in den plastischen Zustand, z.B. in einem Extruder und anschließend das Zumischen des Wirkstoffs in einem Misch-Knetreaktor. Bei weniger empfindlichen Wirkstoffen kann man dagegen zum intensiven  
20 Dispergieren des Wirkstoffs ein Rotor/Stator-System einsetzen.

Die Verfahrensschritte Vermischen und Plastifizieren, also insbesondere das Aufschmelzen, können in derselben Apparatur oder in zwei oder mehreren getrennt voneinander arbeitenden Vorrichtungen  
25 ausgeführt werden. Die Zubereitung einer Vormischung kann in einer der oben beschriebenen üblichen insbesondere zur Granulierung verwendeten Mischvorrichtungen durchgeführt werden. Eine solche Vormischung kann dann direkt, z.B. in einen Extruder, eingespeist und anschließend gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Komponenten  
30 extrudiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder Einschneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehrwellextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig  
35 oder gegensinnig drehend und gegebenenfalls mit Knetscheiben ausgerüstet, einzusetzen. Wenn bei der Extrusion ein Lösungsmittel verdampft werden muss, sind die Extruder im Allgemeinen mit einem Verdampfungsteil ausgerüstet. Brauchbar sind z.B. Extruder der ZSK-Baureihe von Werner u. Pfleiderer.

40 Das Beschicken der Mischvorrichtung erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z.B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken

von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

Die Lipidkomponente kann - wie vorstehend beschrieben - kontinuierlich oder diskontinuierlich in die Formulierung eingearbeitet werden. So kann wenigstens ein Teil der Lipidkomponente zunächst auf wenigstens einen Teil der Bindemittelkomponente (Matrix) geträgt werden, und anschließend als Vermischung unter Ausbildung eines plastischen Gemisches und eventueller Zugabe weiterer Be-  
standteile, vorzugsweise durch Extrusion erfindungsgemäß formuliert werden. Bevorzugt ist die kontinuierliche Zugabe wenigstens eines Teils der Lipidkomponente zu einem plastischen Gemisch.

Dies ist insbesondere dann bevorzugt, wenn die erfindungsgemäß zu verwendenden Lipide in halbfester oder flüssiger Form verarbeitet werden können. Demnach sind auch aus verfahrenstechnischen Gründen die zuvor beschriebenen Lipide bevorzugt, die relativ geringe Schmelzpunkte aufweisen, von denen wiederum diejenigen bevorzugt sind, die bei Raumtemperatur, d.h. etwa 20 bis 30°C, von halbfester (wachsartig) und vorteilhafterweise von flüssiger Konsistenz (Öle) sind. Es ist bevorzugt, diese direkt in die Mischvorrichtung, insbesondere einen Extruder, zuzudosieren. Dies kann einen separat zu führenden Granulierungsschritt ersparen. Besonders vorteilhaft ist die kontinuierliche Einbettung der lipidartigen Wirkstoffe, also insbesondere der etherischen Öle, in die entsprechende Bindemittelmatrix, vorzugsweise in einem Extruder, wobei das Öl kontinuierlich in einen das Bindemittelgemisch führenden Extruder eingespeist wird und die resultierende Formulierung als plastisches Gemisch extrudiert wird.

Das durch Vermischen und Überführen der Bindemittelkomponente, der Wirkstoffkomponente, der Lipidkomponente und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe, in den plastischen Zustand erhaltene Gemisch ist teigig, zähflüssig oder dünnflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt vorteilhafterweise unter der Zersetzungstemperatur jeder in dem Gemisch enthaltenen Komponenten.

Die erfindungsgemäße Formulierung als plastisches Gemisch - gegebenenfalls nach dem Abkühlen oder Erstarren -, insbesondere als Extrudat, eignet sich für alle gängigen Verfahren zur Herstellung gängiger Dosierungsformen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Dosierungsformen erfindungsgemäßer Formulierungen, wobei man die Formulierung nach obigem Verfahren herstellen kann und die Formulierung gegebenenfalls unter Zugabe weiterer Hilfsstoffe in die gewünschte Dosierungsform bringt. Dazu kann

## 30

man formgebende Verfahrensmaßnahmen anwenden, wie das Ausformen des plastischen Gemisches, insbesondere durch Extrusion beziehungsweise Schmelzextrusion, und das Ausformen des plastischen Gemisches, insbesondere des Extrudats - gegebenenfalls nach dem 5 Abkühlen oder Erstarren - z.B. durch Granulieren, Mahlen, Pressen, Formgießen, Spritzgießen, Tablettieren unter Druck, Tablettieren unter Druck und Wärme. Man kann eine Formulierung auch dadurch in eine gewünschte Dosierungsformen bringen, daß man sie in geeignete Vehikel einbringt. So können auch an sich feste Formulierungen zu halbfesten oder flüssigen Formulierungen durch den 10 Zusatz geeigneter Vehikel verarbeitet werden.

So lassen sich eine Vielzahl von insbesondere festen Dosierungsformen herrichten. Beispielsweise kann man durch Mahlen oder Zerhacken des erstarrten oder zumindest teilweise erstarrten plastischen Gemischs Pulver oder Granulate herstellen, die entweder direkt zur Anwendung eingesetzt oder gegebenenfalls unter Zugabe 15 üblicher Hilfsstoffe zu obigen Dosierungsformen, vor allem zu Tablatten, weiterverarbeitet werden können.

20

Vorzugsweise werden Dosierungsformen vor dem Erstarren des plastischen Gemischs geformt, die, gegebenenfalls nach Beschichten, Coaten, Dragieren oder mit einem Film überzogen, in einsetzbarer Form anfallen.

25

Die Formung zur Dosierungsform vor dem Erstarren kann in Abhängigkeit von der Viskosität des plastischen Gemischs auf vielfältige Weise erfolgen, z.B. durch Formgießen, Spritzgießen, Pressen, Quetschen oder Kalandrieren. Dazu wird das vorstehend beschriebene plastische Gemisch im erfindungsgemäßen Verfahren einem oder mehreren Formungsschritten zugeführt. Das Zuführen kann 30 durch Pressen, Pumpen, z.B. mit Zahnraddpumpen, oder vorzugsweise mit einem Extruder erfolgen.

35 Besonders bevorzugt wird das plastische Gemisch in einem oder mehreren, bevorzugt einem, Extruder gebildet und mit diesem oder einem nachgeschalteten Extruder den Formungsschritten zugeführt. In vielen Fällen hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, schräg abwärts zu extrudieren und/oder gegebenenfalls eine Führungsrinne zum Transport des Extrudats vorzusehen, um einen sicheren Transport zu gewährleisten und ein Abreißen des extrudierten Stranges zu vermeiden.

45

In Abhängigkeit von der Anzahl und Verträglichkeit der einzusetzenden Wirkstoffe können vorteilhaft auch mehrschichtige Extrudate, z.B. Coextrudate, wie in der WO 96/19963 beschrieben, mit dem erfindungsgemäßen Verfahren verarbeitet werden.

5

Mehrschichtige feste Dosierungs- und insbesondere Arzneiformen, können vor allem durch Koextrusion hergestellt werden, wobei mehrere Gemische aus einzelnen oder mehreren der oben beschriebenen Komponenten bei der Extrusion so in einem Werkzeug zusammengefüht werden, dass sich der gewünschte Schichtaufbau ergibt. Vorentscheidend verwendet man verschiedene Bindemittel für verschiedene Schichten.

Mehrschichtige Dosierungs- und insbesondere Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschichttabletten.

Erfolgt das Ausformen durch Koextrusion, so werden die Gemische aus den einzelnen Extrudern oder anderen Aggregaten in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug geführt und ausgetragen. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten Arzneiform. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisringförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenauslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von der zur Anwendung kommenden Formulierungsgrundlage, und insbesondere der Bindemittelkomponente und der gewünschten Form.

Der erste Formungsschritt erfolgt vorteilhaft beim Austrag des Extrudats aus dem Extruder durch geeignet geformte Düsen, Blenden oder sonstige Austrittsöffnungen, z.B. durch eine Lochblende, eine Runddüse oder eine Breitschlitzdüse. In der Regel wird so kontinuierlich ein Strangextrudat mit vorzugsweise konstantem Querschnitt, z.B. in Form eines Bandes oder eines Stranges, vorzugsweise mit rundem, ovalem, abgerundetem oder flachem und breitem Querschnitt, erhalten.

Geeignete nachgeschaltete Formungsschritte für Extrudate sind z.B. der Kaltabschlag, d.h. das Schneiden beziehungsweise Zerhakken des Stranges nach zumindest teilweisem Erstarren, der Heißabschlag, d.h. das Zerschneiden beziehungsweise Zerhakken des Stranges in noch plastischer Form oder das Abquetschen des noch plastischen Strangs in einer Quetschvorrichtung. Mit Heiß- oder Kaltabschlag lassen sich z.B. Granulate (Heiß- oder Kaltgranulierung) oder Pellets erhalten. Die Heißgranulierung führt in der Regel zu Dosierungsformen (Pellets) mit einem Durchmesser von 0,5

bis 3 mm, während die Kaltgranulierung normalerweise zu zylindervörmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt. So können einschichtige, bei Anwendung der Koextrusion aber auch offene oder geschlossene, mehrschichtige Dosierungsformen hergestellt werden, beispielsweise Oblongtabletten, Pastillen und Pellets. Die Dosierungsformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden mit einem Coating versehen werden. Geeignete Materialien für Filmüberzüge sind die als polymere Bindemittel genannten Polymere, insbesondere Polyacrylate, wie die Eudragit®-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose und Gelatine. Auch weitere Formungsschritte können sich anschließen, wie z.B. die Arrondierung oder Verrundung der durch den Heiß- oder Kaltabschlag erhaltenen Pellets mittels Arrondievorrichtungen, wie in der DE-A-196 29 753 beschrieben.

Besonders bevorzugt werden alle Formungsschritte am noch plastischen Gemisch bzw. noch plastischen Extrudat durchgeführt. Neben dem Heißabschlag, gegebenenfalls mit nachfolgendem Arrondieren, eignet sich insbesondere ein Verfahren, bei dem man das plastische Gemisch in einem Formkalander zur Dosierungsform formt. Dazu wird ein noch plastisches Gemisch oder ein noch plastisches Extrudat einem geeigneten Formkalander zugeführt. Geeignete Formkalander weisen zur Formung in der Regel Formwalzen und/oder Bänder auf, wobei mindestens eine der Formwalzen und/oder mindestens eines der Bänder Vertiefungen zur Aufnahme und Formung des plastischen Gemisches aufweist. Vorzugsweise verwendet man einen Formkalander mit gegenläufig rotierenden Formwalzen, wobei mindestens eine der Formwalzen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen zur Aufnahme und Formung des plastischen Gemisches aufweist. Geeignete Formkalander und Formwalzen enthaltende Vorrichtungen sind allgemein beispielsweise in der EP-A-0 240 904, EP-A-0 240 906 und WO 96/19962, geeignete Bänder und Bänder enthaltende Vorrichtungen allgemein beispielsweise in der EP-A-0 358 105 offenbart, auf die diesbezüglich hiermit Bezug genommen wird.

Die Formgebung des noch plastischen Gemisches oder noch plastischen Extrudats erfolgt vorzugsweise bei Schmelztemperaturen unterhalb von 220°C, besonders bevorzugt unterhalb von 180°C und ganz besonders bevorzugt unterhalb von 150°C, wie z.B. in den zur Bildung des plastischen Gemisches notwendigen Temperaturbereichen oder bei niedrigeren Temperaturen. Wenn die Formung bei niedrigen Temperaturen erfolgt, erfolgt sie vorteilhaft 5 bis 70°C, bevorzugt 10 bis 50°C und besonders bevorzugt 15 bis 40°C unterhalb der höchsten bei der Bildung des plastischen Gemisches erreichten

Temperatur, vorzugsweise jedoch oberhalb der Erstarrungstemperatur des plastischen Gemischs.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Formulierungen und Zubereitung der Dosierungsformen kann ganz oder teilweise unter sterilen Arbeitsbedingungen durchgeführt werden, z.B. in Reinräumen und unter Verwendung sterilisierter Geräte, wie z.B. Waagen, Mischern, Extrudern und Formungsmaschinen, wie Kalandern, Quetschvorrichtungen und Zerhackern. Die Einsatzstoffe können entweder 10 in sterilisierter Form, gegebenenfalls unter Zugabe geeigneter antibakterieller und/oder antiviraler Hilfsstoffe, in das Verfahren eingebbracht werden und/oder die Verfahrensbedingungen, insbesondere die Temperatur, so gewählt werden, dass sterile Formulierungen bzw. Arzneiformen erhalten werden. Die erhaltenen sterilen 15 Dosierungsformen können anschließend unter ebenfalls sterilen Bedingungen direkt verpackt werden, z.B. durch Verblistern oder Einschweißen. Die Formgebung und das Verpacken kann auch gleichzeitig durchgeführt werden, insbesondere wenn die Formgebung des plastischen Gemischs durch Kalandrieren mittels Formwalzen durchgeführt wird. Dazu bringt man zusätzlich zu dem plastischen Gemisch als Folien vorliegende Materialien jeweils zwischen Schmelze und Formwalze, wodurch gleichzeitig mit der Formung des plastischen Gemischs zu Dosierungsformen eine Umhüllung und/oder eine Verpackung der Dosierungsform erreicht werden kann, wie in 20 25 der WO-96/19963 beschrieben, auf die diesbezüglich hiermit Bezug genommen wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Formulierungsgrundlage bei der Anwendung wenigstens eines Wirkstoffs im Life-Science-Bereich, also insbesondere im Pharma-, Kosmetik-, Pflanzenschutz-, Nahrungsmit- sowie Wasch-, Reinigungs- und Hygienebereich.

Zweck dieser Verwendung ist es insbesondere, die Wirkung der Wirkstoffkomponente zu verbessern. So beinhaltet diese Verwendung insbesondere ein Verfahren zur Verbesserung der Wirkung der Wirkstoffkomponente bei der Anwendung wenigstens eines Wirkstoffs im Life-Science-Bereich, wobei man eine erfindungsgemäße Formulierungsgrundlage verwendet. Dabei bringt man wenigstens einen Wirkstoff in diese Formulierungsgrundlage ein, vorzugsweise mit einem der vorstehend geschilderten Verfahren. Insbesondere dient die Bindemittelmatrix der Formulierungsgrundlage zur Aufnahme wenigstens eines Lipids bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Formulierung zur Verbesserung der Wirkung der Wirkstoffkomponente.

Die Bindemittelmatrix wird von der zuvor beschriebenen Bindemittelkomponente oder zumindest eines Teils davon gebildet. In diese Bindemittelmatrix wird wenigstens ein Lipid, das Bestandteil der zuvor beschriebenen Lipidkomponente und/oder der Wirkstoffkomponente ist, aufgenommen. Insbesondere bevorzugt ist es, dass die Aufnahme zu einer im Wesentlichen molekulardispersen Verteilung von Lipid in der Bindemittelmatrix führt. Eine homogene Verteilung von Lipid in der Matrix ist von Vorteil, insbesondere im Hinblick auf wirkstofffördernde Eigenschaften des Lipids. Diese Vorteile können auch erzielt werden, ohne den Wirkstoff molekulardispers zu verteilen. Lipide, die zur Verbesserung der pharmakologischen Wirkung eines Wirkstoffs, dienen können, sind dem Fachmann u.a. als Resorptionsförderer bekannt. Unter diesen kann er beispielsweise wenigstens einen Teil der Lipidkomponente auswählen. Ergänzend wird auf die Ausführungen oben in Zusammenhang mit der Beschreibung der Lipidkomponente Bezug genommen.

Die erfindungsgemäße Verwendung ist insbesondere immer dann von Vorteil, wenn Wirkstoffe auf eine Art und Weise angewendet werden sollen, bei der durch gleichzeitige Gabé von Lipiden ein wirkstofffördernder Effekt auftreten kann. Dies betrifft im Bereich der Pharmazie vor allem Verabreichungswege, die den Gastrointestinaltrakt mit einbeziehen, also insbesondere die enterale, vor allem rektale und vorzugsweise orale Verabfolgung. Ganz besonders von Vorteil ist die erfindungsgemäße Anwendung dann, wenn ein zu verabreichender pharmazeutischer Wirkstoff ohne geeignete Maßnahmen, wie dem Zusatz wenigstens eines Lipids, auf diesem Wege nur unzureichend angewendet werden kann.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen Formulierung gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe als Dosierungsform im Life-Science-Bereich.

Zu den Dosierungsformen gehören insbesondere die zuvor genannten Arzneiformen. Entsprechende Dosierungsformen für die kosmetische Anwendung, zur Pflanzenbehandlung, für die Ernährungstechnologie, Lebensmittel- und Futtertechnologie eingeschlossen, und weitere angrenzende Gebiete können unter Berücksichtigung zweckmäßiger anwendungsspezifischer Ausgestaltungen hergerichtet werden. Die erfindungsgemäße Verwendung richtet sich insbesondere auf die human- und tiermedizinische Behandlung, die kosmetische Behandlung, den Pflanzenschutz, die Ergänzung von Lebens- und Futtermitteln mit Wirkstoffen, und die Ausrüstung von Wasch-, Reinigungs- und Hygieneprodukten mit Wirkstoffen.

Eine besondere Verwendung betrifft den Zusatz erfindungsgemäßer Formulierungen in Hygieneprodukten, insbesondere Babywindeln. Im Rahmen dieser Verwendung finden insbesondere diejenigen Formulierungen Anwendung, die auf lipidartigen Wirkstoffen basieren. So können feste oder halbfeste Formulierungen mit Aromen oder anderen hydrophoben Wirkstoffen, z.B. antimikrobiell wirksamen Substanzen, insbesondere den zuvor genannten ätherischen Ölen, verwendet werden. Bei Kontakt mit Körperflüssigkeit bilden diese Formulierungen dann eine Emulsion aus, deren große Oberfläche insbesondere Aromen effektiv wirken lässt.

Erfindungsgemäße Arzneiformen werden dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, und auch Nutz- oder Haustier, und damit eine wirksame Menge an Wirkstoff verabreicht. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und unterliegt einer medizinischen Beurteilung (Diagnose), die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren mit einbezieht. In der Regel werden die erfundungsgemäßen Arzneiformen einmal oder mehrmals am Tag zusammen oder im Wechsel mit anderen Präparaten derart verabreicht, daß einem zu behandelnden Individuum eine Tagedosis in einer Menge zugeführt wird, die eine Therapie ermöglicht.

25

Die erfundungsgemäßen Formulierungen stellen selbstemulgierende Systeme dar. Bringt man die Formulierungen mit wässrigen Medien in Kontakt, bilden sich Emulsionen. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung von Emulsionen. Diese Emulsionen sind in der Regel stabil, vor allem unter den Anwendungsbedingungen der erfundungsgemäßen Formulierungen. So bilden die Formulierungen in der Regel schon bei Temperaturen von weniger als 90°C stabile Emulsionen aus. Bevorzugte Temperaturbereiche für das Ausbilden stabiler Emulsionen liegen bei 5 bis 60°C und insbesondere bei 10 bis 40°C. Es handelt sich dabei vorteilhafterweise um feinteilige Emulsionen mit einem überwiegenden Anteil an Teilchen mit Durchmessern von weniger als 100 µm, vorzugsweise von weniger als 50 µm und insbesondere von weniger als 20 µm. Formulierungen, die beim Kontakt mit wässrigem Medium Emulsionen ausbilden, bei denen mindestens 50% der Teilchendurchmesser in einem Bereich von 100 bis 20.000 nm, vorzugsweise von 10 bis 5.000 nm und insbesondere von 300 bis 2.000 nm liegen, stellen bevorzugte Ausführungsformen dar.

45

Die Bildung der Emulsionen erfolgt unter Anwendungsbedingungen in der Regel spontan. Insbesondere ist ein nennenswerter Eintrag von mechanischer Energie, z.B. Rühr- und/oder Scherenergie, nicht er-

## 36

forderlich. So kann die Herstellung erfindungsgemäßer Formulierungen zunächst lösungsmittelfrei erfolgen. Die Ausbildung der Emulsion erfolgt dann je nach Anwendung beim Kontakt mit einem wässrigen Medium, im Bereich von Arzneiformen vor der Verarbeitung durch Zubereitung einer entsprechenden Dosierungsform oder nach Verabreichung bei Kontakt mit einer geeigneten Körperflüssigkeit.

Die Ausbildung feinteiliger Emulsionen wird vor allem durch den Zustand einer molekulardispersen Verteilung und insbesondere festen Lösung erfindungsgemäßer Formulierungen unterstützt.

So sind erfindungsgemäße Formulierungsgrundlagen insbesondere dann bevorzugt, wenn Lipidemulsionen bei der Anwendung von Wirkstoffen bevorzugt sind. Dies betrifft vor allem schwerlösliche Wirkstoffe; Wirkstoffe, die zwar gut löslich, aber bei enteraler Verabfolgung nur eine unzureichende Wirkung entfalten; und/oder Wirkstoffe, die lokale Reizungen und/oder andere unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Dies gilt für topische Applikationsformen, wie z.B. Lotionen, Cremes und Salben, genauso wie für parenterale Applikationsformen, wie z.B. Injektionslösungen, und orale Applikationsformen, z.B. Trinklösungen und feste Dosierungsformen, beispielsweise Tabletten und Kapseln.

Zur Ausbildung der Emulsionen kommt vor allem die Verwendung der zuvor genannten Bindemittel zum tragen. Diese Bindemittel und insbesondere die polymeren Bindemittel können als Solubilisatoren dienen und somit im Hinblick auf die Emulgierung der Lipide die Funktion von Emulgatoren übernehmen. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Bindemittelkomponente zur Emulgierung der Lipidkomponente.

Die vorliegende Erfindung soll nun anhand der folgenden Beispiele veranschaulicht, nicht aber beschränkt werden.

Beispiel 1:

Eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen Hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon) und Ölsäure wurde bei 120°C in einem Meß-Knet器 (Rheomix, Fa. Haake) zu einer homogenen, gummiartigen Schmelze verarbeitet. Nach dem Abkühlen lag eine transparente feste Masse vor, die sich in Wasser unter Bildung einer Emulsion löste.

**Beispiel 2:**

Der Versuch erfolgte analog Beispiel 1, aber mit einer Mischung aus 60 Gew.-% Kollidon VA-64 (BASF) und 40 Gew.-% Ölsäure bei einer Temperatur von 100°C über 5 Minuten. Es wurde eine klare, niederviskose durchsichtige Schmelze erhalten, die nach Abkühlen auf Raumtemperatur (und auch nach über 12 Monaten Lagerung bei Raumtemperatur) klartransparent und noch plastisch verformbar war. Die erkaltete Schmelze löste sich leicht unter Bildung einer Emulsion in Wasser. Die Größe der Emulsionströpfchen dieser Zubereitung wurde mit Hilfe eines Mastersizer-Geräts (Fa. Malvern, UK) gemessen. 90 % der Partikel wiesen Größen von unter 35 µm auf, 50 % der Partikel waren kleiner als 2 µm.

**15 Beispiel 3:**

Der Versuch erfolgte analog Beispiel 2, aber mit einer Mischung aus 72 Gew.-% Kollidon VA-64 (BASF) und 28 Gew.-% Ölsäure. Die erkaltete Schmelze war ebenfalls transparent, aber weniger leicht plastisch verformbar als in Beispiel 2. Die erkaltete Schmelze löste sich leicht in Wasser unter Bildung einer Emulsion. Die Größe der Emulsionströpfchen dieser Zubereitung wurde mit Hilfe eines Mastersizer-Geräts (Fa. Malvern, UK) gemessen. 90 % der Partikel wiesen Größen von unter 4 µm auf, 50 % der Partikel waren kleiner als 0,7 µm.

**Beispiel 4:**

Der Versuch erfolgte wie in Beispiel 3, aber mit einer Mischung aus 64 Gew.-% Kollidon VA-64 (BASF), 16 Gew.-% Ölsäure und 20 Gew.-% Dextran bei 118°C. Es wurde eine weiße Schmelze erhalten, die nach dem Abkühlen fest wurde, und die sich in 0,1 M HCl recht schnell unter Bildung einer Emulsion löste.

**35 Beispiel 5:**

Der Versuch erfolgte wie in Beispiel 4, aber mit einer Mischung, bestehend aus 70 Gew.-% Hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon), 10 Gew.-% Ölsäure und 20 Gew.-% Dextran bei 120°C. Es wurde eine weiße, nach dem Abkühlen feste Schmelze erhalten, die sich in Wasser unter Bildung einer Emulsion, aber langsamer als im Fall des Beispiels 4, auflöste.

**Beispiel 6:**

45

Der Versuch erfolgte wie in Beispiel 5, aber mit einer Mischung bestehend aus 40 Gew.-% Hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqu-

lon), 40 Gew.-% Stearinsäure und 20 Gew.-% Dextran bei 120°C. Es wurde eine weiße Schmelze erhalten, die nach Abkühlen und Mahlen relativ leicht in Wasser unter Bildung einer Emulsion dispergierbar war.

5

Beispiel 7:

Der Versuch erfolgte wie in Beispiel 1, aber mit einer Mischung bestehend aus 70 Gew.-% Hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aquapon 10 lon) und 30 Gew.-% Stearinsäure bei 110°C. Es bildete sich eine klare, gummiartige Schmelze, die beim Abkühlen weiß erstarrte.

Beispiel 8:

15 Zu 7 Gewichtsteilen Kollidon VA-64 (BASF) wurde 1 Gewichtsteil Ölsäure unter leichtem Kneten gegeben. Unter leichter Wärmeentwicklung entstand nach einigen Minuten Kneten ein homogenes Granulat, das mit 2 Gewichtsteilen des Wirkstoffs Eupron vermischt wurde. In diese Granulat-Mischung wurde dann noch 1 Gew.-% hoch-  
20 disperses Kieselgel (Aerosil 200) gegeben und diese Mischung dann über eine Dosierwaage in einen Doppelschneckenextruder zudosiert (16 mm Schneckendurchmesser) und bei einer Temperatur von 110°C extrudiert. Es entstand eine klare Schmelze, die nach Abkühlen unter Bildung einer Emulsion in Wasser aufgelöst werden konnte.

25

Beispiel 9:

Der Versuch wurde analog Beispiel 8 durchgeführt, aber mit 2 Gewichtsteilen Paracetamol, die mit einer zuvor granulierten Mischung aus 7 Gewichtsteilen Kollidon VA-64 (BASF) und 1 Gewichtsteil Ölsäure geknetet worden waren. Zu der Gesamtmasse wurde unter Mischen vor der Extrusion ebenfalls 1 Gewichts-% Aerosil 200 gegeben. Die Extrusion erfolgte bei einer Temperatur von 125°C, die erkaltete Schmelze löste sich unter Bildung einer feinteiligen Emulsion in Wasser.

Beispiel 10:

Der Versuch erfolgte wie in Beispiel 8, aber mit 2 Gewichtsteilen Paracetamol und einer Granulat-Mischung aus 6,125 Gewichtsteilen Kollidon VA-64 (BASF), 0,875 Gewichtsteilen Ölsäure und 1 Gewichtsteil Stearylalkohol. Zu der Gesamtmasse wurde unter Mischen vor der Extrusion ebenfalls 1 Gewichts-% Aerosil 200 gegeben. Die Extrusion erfolgte bei einer Temperatur von 120°C, die erkaltete Schmelze löste sich unter Bildung einer feinteiligen Emulsion in Wasser.

Die nachfolgenden Beispiele 11 bis 13 veranschaulichen erfundungsgemäße Formulierungen mit lipidartigen Wirkstoffen, hier Orangenöl als ätherisches Öl. Die Gemische wurden in einem Doppelschneckenextruder ZSK30 der Firma Werner & Pfleiderer bei einem Durchsatz von 2,7 kg/Stunde verarbeitet. Die Formgebung des noch plastischen Extrudats erfolgte wie in der EP-A 240 906 beschrieben. Die seitliche Zudosierung erfolgte mit einer HPLC-Pumpe und einer Pumprate von 300 g/h im Schuß 2.

**10 Beispiel 11**

2 Gew.-% eines PVP-Homopolymerisats mit einem K-Wert von 30 (Kollidon 30), 70 Gew.-% Isomalt, 18 Gew.-% Maltodextrin mit DE 15 (C-Pur 01915, Firma Cerestar) wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt. 10 Gew.-% Orangenöl wurden seitlich zudosiert und kontinuierlich in die Matrix eingearbeitet. Nach der Extrusion wurde das Gemisch mittels Heißabschlag zu Pellets von etwa 1 mm Größe konfektioniert. Die Temperatur der einzelnen Schüsse betrug 39°C, 57°C, 110°C, 89°C und 89°C, die der Düse 101°C.

**20**

**Beispiel 12**

2 Gew.-% Hydroxypropylcellulose mit einem gewichtsmittleren Molekulargewicht von etwa 80.000 (Klucel EF), 70 Gew.-% Isomalt, 18 Gew.-% Maltodextrin mit DE 15 (C-Pur 01915, Firma Cerestar) wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt. 10 Gew.-% Orangenöl wurden seitlich zudosiert und kontinuierlich in die Matrix eingearbeitet. Nach der Extrusion wurde das Gemisch mittels Heißabschlag zu Pellets von etwa 1 mm Größe konfektioniert. Die Temperatur der Schüsse betrug 61°C, 84°C, 120°C, 111°C und 100°C, die der Düse 111°C.

**Beispiel 13**

**35**

2 Gew.-% eines PVP-Homopolymerisats mit einem K-Wert von 30 (Kollidon 30), 53 Gew.-% Isomalt, 35 Gew.-% Maltodextrin mit DE15 (C-Pur 01915, Firma Cerestar) wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt. 10 Gew.-% Orangenöl wurden seitlich zudosiert und kontinuierlich in die Matrix eingearbeitet. Nach der Extrusion wurde das Gemisch mittels Heißabschlag zu Pellets von etwa 1 mm Größe konfektioniert. Die Temperatur der Schüsse betrug 52°C, 64°C, 110°C, 92°C und 91°C, die der Düse 104°C.

**45**

## Patentansprüche

## 5 1. Selbstemulgierende Formulierung auf Basis

i) wenigstens eines Wirkstoffs

und einer Formulierungsgrundlage mit  
10

ii) einer Lipidkomponente;

iii) einer Bindemittelkomponente; und

15 iv) gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Lipid der Lipidkomponente ausgewählt ist unter Fettsäuren, Triglyceriden, Diglyceriden und Monoglyceriden.

20

3. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidkomponente einen HLB-Wert von höchstens 12, vorzugsweise von höchstens 8 und insbesondere von höchstens 5 aufweist.

25

4. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidkomponente einen Schmelzpunkt von höchstens 50°C, vorzugsweise von höchstens 40°C und insbesondere von weniger als 30°C aufweist.

30

5. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Teil der Lipidkomponente in molekulardisperser Form vorliegt.

35 6. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Bindemittel der Bindemittelkomponente ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonen, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymeren, Hydroxylalkylcellulosen, Hydroxylalkyl-Alkylcellulosen, Cellulosephthalaten, Polyalkylenglykolen, (Meth)acrylharzen.

40

41

7. Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend
- i) wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff;
  - 5 ii) wenigstens eine ungesättigte Fettsäure, die ausgewählt ist unter Ölsäure, Linolsäure und/oder Linolensäure, oder entsprechenden Mono- oder Diglyceriden;
  - 10 iii) wenigstens ein Bindemittel, das ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonen, Vinylpyrrolidon-Copolymerisaten insbesondere mit Vinylacetat, oder Cellulosederivaten, insbesondere Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylmethylcellulosen; und
  - 15 iv) gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.
8. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie
- 20 i) 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 30 Gew.-% und insbesondere 5 bis 20 Gew.-% Wirkstoffkomponente;
  - ii) 6 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 11 bis 40 Gew.-% und insbesondere 15 bis 25 Gew.-% Lipidkomponente;
  - 25 iii) 20 bis 93,9 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 90 Gew.-% und insbesondere 40 bis 80 Gew.-% Bindemittelkomponente;
  - iv) 0 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% und insbesondere 6 bis 15 Gew.-% weitere Hilfsstoffe;
- enthält, wobei die Summe der Anteile i), ii), iii) und iv) 100 Gew.-% beträgt.
- 35 9. Formulierungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Lipidkomponente, bezogen auf die Bindemittelkomponente, höchstens 40 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 30 Gew.-% und insbesondere höchstens 25 Gew.-% beträgt.
- 40 10. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie fest ist.
11. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche auf Basis

42

- i') wenigstens eines lipidartigen Wirkstoffs und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe
- und einer Formulierungsgrundlage mit
- 5 ii') gegebenenfalls einem weiteren Lipidkomponentenanteil;
  - iii) einer Bindemittelkomponente; und
- 10 iv) gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.
12. Formulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Bindemittelkomponente wenigstens einen unter Maltit und Isomalt ausgewählten Zuckeralkohol, Maltodextrin und gegebenenfalls ein hydrophiles Polymer umfasst.
- 15
13. Formulierung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der lipidartige Wirkstoff ein ätherisches Öl ist.
- 20 14. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Arzneiform für schwer lösliche Wirkstoffe.
15. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 14 in Hygieneprodukten.

25

30

35

40

45

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Dezember 2001 (06.12.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/91727 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/107, 9/16 (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06116

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Mai 2001 (29.05.2001)

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
100 26 698.3 30. Mai 2000 (30.05.2000) DE

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 10. Mai 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE FORMULATION AND USE OF THIS FORMULATION

(54) Bezeichnung: SELBSTEMULGIERENDE WIRKSTOFFFORMULIERUNG UND VERWENDUNG DIESER FORMULIE-  
RUNG

**WO 01/91727 A3**

(57) **Abstract:** The invention relates to self-emulsifying formulations based on an active substance constituent and on a formulation base with a lipid constituent and with a binding agent constituent. The invention also relates to the use of this formulation as a dosed form in the area of life science. The invention also relates to a method for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation constituents while forming a plastic mixture and optionally while preparing the formulations as a dosed form, advantageously while using melt extrusion. The formulations spontaneously form emulsions in water or in aqueous fluids.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft selbstemulgierende Formulierungen auf Basis einer Wirkstoffkomponente und einer Formulierungsgrundlage mit einer Lipidkomponente und einer Bindemittelkomponente, sowie die Verwendung dieser Formulierung als Dosierungsform im Life-Science-Bereich. Die Erfindung beschreibt auch ein Verfahren zur Herstellung selbstemulgierender Formulierungen durch Vermischen der Formulierungskomponenten unter Bildung eines plastischen Gemisches und gegebenenfalls unter Herrichtung der Formulierungen als Dosierungsform, vorteilhafterweise unter Anwendung der Schmelzextrusion. In Wasser oder wässrigen Flüssigkeiten bilden die Formulierungen spontan Emulsionen aus.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/06116

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/107 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 973 095 C (KALLE & CO. AKTEINGESELLSCHAFT) the whole document ---	1-4, 6-10
X	DE 195 31 277 A (BASF AG) 27 February 1997 (1997-02-27) page 2, line 41 -page 3, line 47 page 4; examples 1,6,8 ---	1-6, 8-11, 14
X	DE 195 36 387 A (BASF AG) 3 April 1997 (1997-04-03) page 2, line 1 -page 3, line 67 page 5; examples 6,8 ---	1,11,12 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
16 January 2002	24/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Benz, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/06116

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 00179 A (WON JIN BIOPHARMA CO., LTD.) 6 January 2000 (2000-01-06) cited in the application page 1, line 1 -page 12, line 9 page 22; example 1 page 25 -page 29; examples 11-17,22 -----	1-15
X	EP 0 570 327 A (FUISZ TECHNOLOGIES LTD.) 18 November 1993 (1993-11-18) page 5 -page 6; examples 1-3 -----	1-5,10, 11,14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/06116

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 973095	C		NONE	
DE 19531277	A	27-02-1997	DE 19531277 A1 AU 6875396 A BR 9610234 A CA 2227272 A1 WO 9707786 A2 EP 0845982 A2 HR 960381 A1 US 2001007664 A1	27-02-1997 19-03-1997 29-06-1999 06-03-1997 06-03-1997 10-06-1998 28-02-1998 12-07-2001
DE 19536387	A	03-04-1997	DE 19536387 A1 AU 7283396 A WO 9712604 A1 HR 960436 A1	03-04-1997 28-04-1997 10-04-1997 28-02-1998
WO 0000179	A	06-01-2000	AU 4655699 A WO 0000179 A1	17-01-2000 06-01-2000
EP 570327	A	18-11-1993	AU 3844993 A CA 2095776 A1 DE 69326913 D1 DE 69326913 T2 EP 0570327 A1 JP 6048920 A MX 9302783 A1 US 5501858 A US 5654003 A US 5728397 A	18-11-1993 13-11-1993 09-12-1999 17-02-2000 18-11-1993 22-02-1994 31-05-1994 26-03-1996 05-08-1997 17-03-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06116

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/107 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 973 095 C (KALLE & CO. AKTEINGESELLSCHAFT) das ganze Dokument ---	1-4,6-10
X	DE 195 31 277 A (BASF AG) 27. Februar 1997 (1997-02-27) Seite 2, Zeile 41 -Seite 3, Zeile 47 Seite 4; Beispiele 1,6,8 ---	1-6, 8-11,14
X	DE 195 36 387 A (BASF AG) 3. April 1997 (1997-04-03) Seite 2, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 67 Seite 5; Beispiele 6,8 ---	1,11,12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,

aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen

Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-

scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. Januar 2002

24/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06116

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 00179 A (WON JIN BIOPHARMA CO., LTD.) 6. Januar 2000 (2000-01-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 -Seite 12, Zeile 9 Seite 22; Beispiel 1 Seite 25 -Seite 29; Beispiele 11-17,22 -----	1-15
X	EP 0 570 327 A (FUISZ TECHNOLOGIES LTD.) 18. November 1993 (1993-11-18) Seite 5 -Seite 6; Beispiele 1-3 -----	1-5,10, 11,14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06116

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 973095	C			KEINE		
DE 19531277	A	27-02-1997	DE AU BR CA WO EP HR US	19531277 A1 6875396 A 9610234 A 2227272 A1 9707786 A2 0845982 A2 960381 A1 2001007664 A1		27-02-1997 19-03-1997 29-06-1999 06-03-1997 06-03-1997 10-06-1998 28-02-1998 12-07-2001
DE 19536387	A	03-04-1997	DE AU WO HR	19536387 A1 7283396 A 9712604 A1 960436 A1		03-04-1997 28-04-1997 10-04-1997 28-02-1998
WO 0000179	A	06-01-2000	AU WO	4655699 A 0000179 A1		17-01-2000 06-01-2000
EP 570327	A	18-11-1993	AU CA DE DE EP JP MX US US US	3844993 A 2095776 A1 69326913 D1 69326913 T2 0570327 A1 6048920 A 9302783 A1 5501858 A 5654003 A 5728397 A		18-11-1993 13-11-1993 09-12-1999 17-02-2000 18-11-1993 22-02-1994 31-05-1994 26-03-1996 05-08-1997 17-03-1998

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/05/29  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/11/13  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/11/13  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2001/006116  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/091727  
(30) Priorité/Priority: 2000/05/30 (100 26 698.3) DE

(51) Cl.Int.<sup>7</sup>/Int.Cl.<sup>7</sup> A61K 9/107, A61K 9/16

(71) Demandeur/Applicant:  
BASF AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(72) Inventeurs/Inventors:  
BERNDL, GUNTHER, DE;  
BREITENBACH, JORG, DE;  
HEGER, ROBERT, DE;  
STADLER, MICHAEL, DE;  
WLKE, PETER, DE;  
ROSENBERG, JORG, DE

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : FORMULATION AUTOEMULSIFIANTE DE PRINCIPE ACTIF ET UTILISATION DE LADITE FORMULATION  
(54) Title: SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE FORMULATION AND USE OF THIS FORMULATION

(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to self-emulsifying formulations based on an active substance constituent and on a formulation base with a lipid constituent and with a binding agent constituent. The invention also relates to the use of this formulation as a dosed form in the area of life science. The invention also relates to a method for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation constituents while forming a plastic mixture and optionally while preparing the formulations as a dosed form, advantageously while using melt extrusion. The formulations spontaneously form emulsions in water or in aqueous fluids.

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Dezember 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/91727 A3**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/107, 9/16

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach &amp; Partner, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06116

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 2001 (29.05.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 26 698.3 30. Mai 2000 (30.05.2000) DE(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95a, 68199 Mannheim (DE). HEGER, Robert [DE/DE]; Lugnitzerstr. 3, 69124 Heidelberg (DE). STADLER, Michael [DE/DE]; Plastyweg 18, 68809 Neulussheim (DE). WILKE, Peter [DE/DE]; Hohenzollernstr. 74, 67063 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158 Ellerstadt (DE).(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95a, 68199 Mannheim (DE). HEGER, Robert [DE/DE]; Lugnitzerstr. 3, 69124 Heidelberg (DE). STADLER, Michael [DE/DE]; Plastyweg 18, 68809 Neulussheim (DE). WILKE, Peter [DE/DE]; Hohenzollernstr. 74, 67063 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158 Ellerstadt (DE).(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95a, 68199 Mannheim (DE). HEGER, Robert [DE/DE]; Lugnitzerstr. 3, 69124 Heidelberg (DE). STADLER, Michael [DE/DE]; Plastyweg 18, 68809 Neulussheim (DE). WILKE, Peter [DE/DE]; Hohenzollernstr. 74, 67063 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158 Ellerstadt (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. Mai 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE FORMULATION AND USE OF THIS FORMULATION

(54) Bezeichnung: SELBSTEMULGIERENDE WIRKSTOFFFORMULIERUNG UND VERWENDUNG DIESER FORMULIE RUNG

**WO 01/91727 A3**

(57) Abstract: The invention relates to self-emulsifying formulations based on an active substance constituent and on a formulation base with a lipid constituent and with a binding agent constituent. The invention also relates to the use of this formulation as a dosed form in the area of life science. The invention also relates to a method for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation constituents while forming a plastic mixture and optionally while preparing the formulations as a dosed form, advantageously while using melt extrusion. The formulations spontaneously form emulsions in water or in aqueous fluids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft selbstemulgierende Formulierungen auf Basis einer Wirkstoffkomponente und einer Formulierungsgrundlage mit einer Lipidkomponente und einer Bindemittelkomponente, sowie die Verwendung dieser Formulierung als Dosierungsform im Life-Science-Bereich. Die Erfindung beschreibt auch ein Verfahren zur Herstellung selbstemulgierender Formulierungen durch Vermischen der Formulierungskomponenten unter Bildung eines plastischen Gemisches und gegebenenfalls unter Herrichtung der Formulierungen als Dosierungsform, vorteilhafterweise unter Anwendung der Schmelzextrusion. In Wasser oder wässrigen Flüssigkeiten bilden die Formulierungen spontan Emulsionen aus.

SELF-EMULSIFYING ACTIVE SUBSTANCE FORMULATION AND  
USE OF THIS FORMULATION

The present invention relates to self-emulsifying formulations based on an active ingredient component and a formulation base with a lipid component and with a binder component; to the use of this formulation as dosage form in the life science sector; the invention also describes a process for producing self-emulsifying formulations by mixing the formulation components to form a plastic mixture and, where appropriate, to manufacture the formulations as dosage form; and the use of a formulation base in the application of at least one active ingredient in the life science sector.

10

It is often desired to be able to employ active ingredients in emulsified form. Thus, in the pharmaceutical technology sector, active ingredients of low solubility are formulated together with selected excipients in order to ensure adequate absorption of the active ingredient for example in the gastrointestinal tract. These normally comprise nonionic surfactants with quite high HLB values, e.g. Cremophor®, Tween®, etc. This applies just as much to the drugs sector as to the crop protection sector.

20

For example, in WO 00/00179 oils or fats are emulsified or microemulsified with the addition of conventional emulsifiers, and active ingredients of low solubility in water are then incorporated into these emulsions or microemulsions.

Although these excipients are commonly designated chemically inert, they are known to have disadvantages which may become evident in particular at higher dosages through local and/or systemic toxicity.

Besides local irritation, it is not possible to preclude unwanted side effects of these substances derived from uptake of these solubilizers by an organism.

30

Emulsions, for example for parenteral administration, normally use emulsifying phospholipids, in particular lecithins. However, because of the inadequate chemical stability of the phospholipids, these emulsions may be associated with considerable storage stability problems. In addition, the preparation of such emulsions is complicated. Thus, it may be necessary to homogenize the phospholipids in water together with

other emulsion constituents, for example lipids or lipid derivatives, under high pressure, i.e. under several 100 bar.

- Besides the liquid emulsions described above, "solid" emulsions  
5 are also known. These formulations are generally referred to as self-emulsifying systems because they dissolve in aqueous systems to form an emulsion (cf. M.O. Bachynsky et al., "Factors Affecting the Efficiency of a Self-Emulsifying Oral Delivery System", Drug Development and Industrial Pharmacy, 23 (8), (1997)  
10 809-816; US 5,858,401). The solubilization-promoting excipients discussed at the outset are also mainly used in these cases, which entails the known disadvantages. Besides the low molecular weight surfactants, e.g. Tween®, which are particularly used, self-emulsifying systems based on polymeric glyceride surfactants  
15 are also described (A.T.M. Serajuddin, "Bioavailability Enhancement of poorly Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion in Surface Active and Self-Emulsifying Vehicles", Bulletin Technique Gattefossé, No.90, (1997), pp. 43-50). These polymeric glycerides may act as surfactant because of their high HLB values (e.g.  
20 Gelucire® 44/14 with an HLB of 14). Because of their semisolid consistency, many of these formulations must be packed into gelatin capsules. This applies in particular to the use of the usually low-melting glyceride surfactants.
- 25 The object on which the present invention is based, of providing self-emulsifying dosage forms, is surprisingly achieved by formulations whose formulation base comprises a lipid component and a binder component.
- 30 The present invention therefore relates to self-emulsifying formulations based on
- 35       i) at least one active ingredient  
          and a formulation base with
- 40       ii) a lipid component;  
          iii) a binder component; and  
          iv) where appropriate other excipients.

The term "formulation" means in the framework of the present  
45 invention a mixture composed of components i), ii), iii) and,

where appropriate, iv).

- Active ingredients mean for the purpose of the invention all substances with a physiological effect. They are, in particular,
- 5 active pharmaceutical ingredients (for humans and animals in the human and veterinary medical sectors), active ingredients for plant treatment, insecticides, active ingredients for human and animal food, fragrances, flavorings and perfumed oils. The amount of active ingredient per dose unit and the concentration may vary
- 10 within wide limits depending on the activity and the release rate. A condition is that they suffice to achieve the desired effect.
- 15 Active ingredients for the purpose of the invention also include vitamins and minerals. The vitamins include the vitamins of the A group, the B group, which are meant besides B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> and nicotinic acid and nicotinamide to include also compounds with vitamin B properties such as adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid,
- 20 carnitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol and lipoic acid, and vitamin C, vitamins of the D group, E group, F group, H group, I and J groups, K group and P group. Active ingredients for the purpose of the invention also include therapeutic peptides. Plant treatment agents include, for example, vinclozolin, epoxiconazole
- 25 and quinmerac.

Active pharmaceutical ingredients include, for example:

- 30 acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide,
- 35 benzalkoniumhydrochloride, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone, caffeine, camphor, captopril, carbamazepine, carbidopa, carboplatin, cefaclor, cefalexin,
- 40 cefadroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, selegiline, chloramphenicol, chlorhexidine, chlorpheniramine, chlortalidone, choline, cyclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine,
- 45 clonazepam, clonidine, clotrimazole, codeine, cholestyramine, cromoglycic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpanthenol, dextromethorphan,

dextropropoxiphene, diazepam, diclofenac, digoxin,  
dihydrocodeine, dihydroergotamine, dihydroergotoxin, diltiazem,  
diphenhydramine, dipyridamole, dipyrone, disopyramide,  
domperidone, dopamine, doxycyclin, enalapril, ephedrine,  
5 epinephrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol,  
ethinylestradiol, etoposide, Eucalyptus globulus, famotidine,  
felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl,  
flavinmononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil,  
fluoxetine, flurbiprofen, furosemide, gallopamil, gemfibrozil,  
10 gentamicin, Gingko biloba, glibenclamide, glipizide, clozapine,  
Glycyrrhiza glabra, griseofulvin, guaifenesin, haloperidol,  
heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone,  
hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium-hydroxide, ibuprofen,  
imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate,  
15 isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole,  
ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin,  
levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel,  
levothyroxine, lidocaine, lipase, imipramine, lisinopril,  
loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol,  
20 methotrexate, methyldopa, methylprednisolone, metoclopramide,  
metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil,  
misoprostol, morphine, multivitamin mixtures or combinations and  
mineral salts, N-methylephedrine, naftidrofuryl, naproxen,  
neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine,  
25 nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine,  
nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel,  
nortriptyline, nystatin, ofloxacin, omeprazole, ondansetron,  
pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin  
G, penicillin V, pentoxifylline, phenobarbital,  
30 phenoxyethylpenicillin, phenylephrine, phenylpropanolamine,  
phenytoin, piroxicam, polymyxin B, povidone-iodine, pravastatin,  
prazepam, prazosin, prednisolone, prednisone, propafenone,  
propranolol, proxyphylline, pseudoephedrine, pyridoxine,  
quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin,  
35 rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, salcatonin,  
salicylic acid, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolactone,  
sucralfate, sulbactam, sulfamethoxazole, sulfasalazine,  
sulpiride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline,  
terfenadine, tetracycline, theophylline, thiamine, ticlopidine,  
40 timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone-acetonide,  
triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid,  
vancomycin, verapamil, vitamin E, folinic acid, zidovudine.

The active ingredients which can be used according to the  
45 invention also include a large number of essential oils  
(aetheroleum), such as angelica oil (angelicae aetheroleum),  
anise oil (anisi aetheroleum), arnica oil (arnicae aetheroleum),

aurantii aetheroleum, valerian oil (*valerianae aetheroleum*), basilici aetheroleum, bergamot oil (*bergamottae aetheroleum*), savory oil, bucco aetheroleum, camphor (*camphora*), cardamomi aetheroleum, cassia oil, chenopodium oil (*chenopodii*)

5 aetheroleum), chrysanthemum oil (*pyrethri aetheroleum*), cinae aetheroleum, citronella oil, lemon oil (*limonis aetheroleum*), citrus oil (*citri aetheroleum*), costus oil, curcuma oil (*curcumae aetheroleum*), carlina oil (*carlinae aetheroleum*), elemi oil, tarragon oil, eucalyptus oil (*eucalypti aetheroleum*), fennel oil

10 (foeniculi aetheroleum), pine needle oil (*piceae aetheroleum*), pine oil, filicis aetheroleum, galbanum oil, gaultheriae aetheroleum, geranium oil, guaiac wood oil (*guaiaci aetheroleum*), hazelwort oil (*asari aetheroleum*), iris oil (*iridis aetheroleum*), hypericum oil (*hyperici aetheroleum*), calamus oil, camomile oil

15 (e.g. *chamomillae romanae aetheroleum*; *matricariae aetheroleum*), fir needle oil (*pini aetheroleum*), garlic oil (*allii sativi aetheroleum*), coriander oil (*coriandri aetheroleum*), caraway oil (*carvi aetheroleum*), lauri aetheroleum, lavender oil (*lavandulae aetheroleum*), lemon grass oil, lovage oil (*levisticci aetheroleum*), bay oil, lupuli strobuli aetheroleum, mace oil, marjoram oil (*majoranae aetheroleum*), mandarine oil, melissa oil (*melissae aetheroleum*; *calaminthae aetheroleum*), menthol (*mentholum*), millefolii aetheroleum, mint oil (*menthae arvensis aetheroleum*), clary oil, nutmeg oil (*myristicae aetheroleum*),

25 spikenard oil (e.g. from *Nardostachys jatamansi*), clove oil (*caryophylli aetheroleum*), neroli oil, niaouli, olibanum oil, ononidis aetheroleum, opopanax oil, orange oil, oregano oil, orthosiphon oil, patchouli oil, parsley oil (*petroselinum aetheroleum*), petit-grain oil, peppermint oil (*menthae piperitae aetheroleum*), tansy oil (*tanaceti aetheroleum*), rosewood oil, rose oil, rosemary oil (*rosmarini aetheroleum*), rue oil (*rutae aetheroleum*), sabinae aetheroleum, saffron oil (*croci aetheroleum*), sage oil (*salviae aetheroleum*), sandalwood oil (*santali aetheroleum*), sassafras oil (*sassafras aetheroleum*),

30 celery oil (*apii aetheroleum*), mustard oil (*senapsis aetheroleum*), serphylli aetheroleum, immortelle oil (e.g. from *Helichrysum italicum*), fir oil, teatree oil, terpentine oil (*terebinthinae aetheroleum*), thyme oil (*thymi aetheroleum*), juniper oil (*juniperi aetheroleum*), frankincense oil, hyssop oil

35

40 (e.g. *Hyssopus officinalis* var. *decumbens*), cedar wood oil, cinnamon oil (*cinnamomi aetheroleum*), cypress oil.

Some of the aforementioned essential oils can also be used as insecticides, e.g. chrysanthemum oil and calamus oil, or as repellents, e.g. cassia oil, camphor, terpentine oil, citronella

oil, cinnamon oil and clove oil.

The essential oils are usually mixtures of substances. Components of the mixture which should be particularly mentioned are terpene  
5 compounds, e.g monoterpenes, sesquiterpenes, and biterpenes and triterpenes, phenylpropane derivatives, simple phenols and their ethers, phenolcarboxylic acids, straight-chain hydrocarbons and their derivatives, short-chain acids, sulfur-containing compounds, e.g. mustard oils, and nitrogen-containing substances,  
10 e.g. indole derivatives and anthranilic esters.

In the true sense, the term "essential oil" means mixtures of substances which are obtainable from plant raw materials by steam distillation. Oils of this type can be obtained, depending on the  
15 amount and nature of the oil and depending on the plant raw material employed to obtain it, by oil extraction processes (enfleurage process), solvent extraction, pressing processes and other mechanical processes, and distillation processes, which include steam distillation. The oils obtained in this way can be  
20 subjected to further purification. This is advantageous in particular with steam-distilled oils and particularly expedient with a view to the pharmaceutical or cosmetic applications.

25 Active component i) in the formulations of the invention contains at least one active ingredient, in particular one of those aforementioned, and it may contain other active ingredients, to be selected in particular from those aforementioned, of the same or a different type.

30

A special type of active ingredient within the framework of the present invention is to be included, because of its fat-like nature, among the lipids, where appropriate also as lipid derivative or lipid-containing mixture. Active ingredients of  
35 this type are referred to hereinafter as lipid-like active ingredients. Statements concerning lipids also refer to such lipid-like active ingredients. The lipid-like active ingredients which can be used according to the invention are, in particular, oils and, especially, the aforementioned essential oils. This  
40 type of active ingredient may form a part or the entirety both of active ingredient component i) and of lipid component ii). In a particular aspect, therefore, the present invention relates to self-emulsifying formulations based on

45 i') at least one lipid-like active ingredient and, where appropriate, other active ingredients

and a formulation base with

- ii') where appropriate another lipid component content;
- 5      iii) a binder component; and
- iv) where appropriate other excipients.

Accordingly, component i') comprises the active ingredient  
10 component i) and at least part of the lipid component ii); and  
component ii') comprises the part of lipid component ii) which is  
not comprised by i'). In a specific embodiment of this aspect,  
component i') comprises active ingredient component i) and lipid  
component ii), with the consequence that component ii') is not  
15 present. The component i') comprises at least one lipid-like  
active ingredient, i.e. it may also comprise two or more of these  
lipid-like active ingredients or else one or more other active  
ingredients. In another specific embodiment of this aspect,  
component i') consists of at least one lipid-like active  
20 ingredient.

Accordingly, the term "lipid component" refers - unless otherwise  
indicated - generally to component ii) and specifically, for  
example, to the lipid content of component i'), where appropriate  
25 in combination with component ii').

The formulations of the invention are particularly advantageous  
for those active ingredients which profit from the solubilizing  
30 property of the emulsions resulting when the formulations are  
dissolved in aqueous media. These are, in particular, active  
ingredients of low solubility, in particular those for which at  
least 100, in particular at least 1 000 parts, and preferably at  
least 10 000 parts of water are necessary to dissolve one part of  
35 active ingredient, but also active ingredients which are freely  
soluble in water but display only inadequate effects with certain  
mode of administration.

The active ingredient component i) usually constitutes 0.1 to 50%  
40 by weight, preferably 1 to 30% by weight, and in particular 5 to  
20% by weight, of the formulation. Data in % by weight relate,  
unless otherwise indicated, to the total weight of the  
formulation.

45 The formulation base of formulations of the invention comprises  
excipients, namely in one embodiment at least one lipid, at least  
one binder and, where appropriate, other excipients and, in

another embodiment in which the active ingredient component comprises at least one lipid-like active ingredient, comprises at least one binder and, where appropriate, other lipids and/or other excipients.

5

The lipid component of solid formulations of the invention comprises at least one lipid, which is intended to refer also to lipid derivatives and lipid-containing mixtures.

10

The term lipid is a collective designation for fats and fat-like substances. The similarity to fats is defined in particular by the solubility characteristics. Accordingly, fat-like substances such as fats themselves are, for example, practically insoluble in water. Substances are insoluble in water in the sense of the invention especially when at least 1 000 to 10 000 parts, and preferably at least 10 000 parts of water are necessary to dissolve one part of substance. They are also referred to as lipophilic or hydrophobic.

15

In one embodiment of the present invention, preferred lipids are those which an organism can assimilate, that is to say, for example, can take up and, where appropriate, metabolize. In this sense, those lipids and lipid derivatives which can be taken up via the gastrointestinal tract implement a particular embodiment of the present invention, in particular within the framework of pharmaceutical applications. Natural lipids and derivatives of natural lipids, which may be of vegetable or animal origin, are preferred.

20

Particularly within the framework of pharmaceutical applications, at least one lipid of the lipid component is preferably selected from endogenous lipids. The endogenous lipids include in particular lipids which are based on fatty acids with an even number of carbon atoms, in particular corresponding glycerides and fatty acids or derivatives thereof.

25

The term fatty acid refers to a group of aliphatic saturated or unsaturated carboxylic acids. The chains are usually unbranched and have 6 to 30, preferably 8 to 22, and in particular 8 to 18, carbon atoms. The saturated fatty acids include, for example, caproic acid, enanthic acid, caprylic acid, pelargonic acid, capric acid, undecanoic acid, lauric acid, tridecanoic acid, myristic acid, pentadecanoic acid, palmitic acid, margaric acid, stearic acid, nonadecanoic acid, arachidic acid, behenic acid, lignoceric acid, cerotic acid and melissic acid. The unsaturated fatty acids may be unsaturated one or more times, in particular

unsaturated once, twice, three times, four times, five times or six times. Examples of singly unsaturated fatty acids include palmitoleic acid, oleic acid and erucic acid, of doubly unsaturated fatty acids include sorbic acid and linoleic acid, of 5 triply unsaturated fatty acids include linolenic acid and eleostearic acid, of quadruply unsaturated fatty acids include arachidonic acid, of quintuply unsaturated fatty acids include clupanodonic acid, and of sextuply unsaturated fatty acids include docosahexaenoic acid.

10

Singly or multiply unsaturated fatty acids are preferred, especially oleic acid, palmitoleic acid, erucic acid, linoleic acid, linolenic acid.

15

The term glycerides refers to esters of glycerol. Depending on the number of ester groups, reference is made to mono-, di- and triglycerides. The acid residue in a monoglyceride may be at position 1 or 2 and the acid residues of di- and triglycerides may be identical or different and be distributed in every

20

conceiveable way over the three possible positions of glycerol. The acid residues are preferably the fatty acids described above.

Examples of monoglycerides include glycerol monobehenate, glycerol monocaprate, glycerol monococoate, glycerol monoerucate,

25

glycerol monoisostearate, glycerol monolanoate, glycerol monolaurate, glycerol monolinoleate, glycerol monomyristate,

glycerol monooleate, glycerol monopalmitate, glycerol monoricinoleate, glycerol monostearate, of the diglycerides

include glycerol dicaprylate, glycerol dilaurate, glycerol

30

dimyristate, glycerol dioleate, glycerol dipalmitate and glycerol distearate, of the triglycerides include glycerol tricaprylate,

glycerol trilaurate, glycerol trimyristate, glycerol trioctanoate, glycerol trioleate, glycerol triricinoleate and

glycerol tristearate.

35

Preference is given to mono-, di- and triglycerides with unsaturated fatty acid residues, in particular the fatty acid residues which can preferably be used according to the invention, especially glycerol monooleate, glycerol dioleate, glycerol

40

trioleate.

The lipid component of formulations of the invention preferably comprises at least one of the lipids described above or a mixture of at least two of the lipids described above, and it may contain

45

other lipids of this type and also of other types.

In one embodiment of the present invention, the lipid component consists of one of the lipids described above.

5

In another embodiment of the present invention, the lipid component consists of a lipid mixture of at least two of the lipids described above, in particular of a fatty acid mixture, a glyceride mixture or a fatty acid/glyceride mixture.

10

The derivatives of natural lipids, which may be of vegetable or animal origin, include in particular those natural lipids which have been chemically and/or physically treated. A suitable 15 chemical treatment is, for example, hydrogenation of unsaturated fatty acids or fatty acid residues in glycerides. A suitable physical treatment is, for example, fractionation of natural lipid mixtures.

20 The lipids which can be used according to the invention also include lipid-containing natural substance extracts which, besides lipid, may also contain other constituents. Mention should be made here in particular of the lipids and lipid mixtures listed in relevant pharmacopoeias, and derivatives

25 thereof, such as vegetable oils or animal fats, e.g. olive oil, castor oil, sesame oil, peanut oil, almond oil, linseed oil, cocoa butter, sunflower oil, medium chain-length triglycerides (triglycerida mediocatenalia), calcium behenate, glycerol monostearate, medium chain-length partial glycerides

30 (partialglycerida mediocatenalia), longer-chain partial glycerides (partialglycerida longicatenalia), which may also, where appropriate, be hydrogenated or refined, such as hydrogenated castor oil or refined castor oil. Once again, lipids with a content of unsaturated fatty acids or fatty acid residues 35 are preferred.

In a particular embodiment of the present invention, at least part of the lipid component is formed by at least one lipid-like active ingredient. Reference is made mutatis mutandis to the 40 above statements concerning lipid-like active ingredients. A specific embodiment comprises formulations of the invention with a lipid component which consists of at least one lipid-like active ingredient, in particular the aforementioned oils and, especially, the essential oils.

45

In a particular embodiment, lipid component i) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with

component ii'), has an HLB not exceeding 12, preferably not exceeding 8 and, in particular, not exceeding 5. The HLB system (hydrophilic lipophilic balance system) assigns numerical values to surface-active substances; the HLB values of lipophilic substances are low, and those of hydrophilic ones are higher (Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996)). In particular, lipid component ii) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), is insoluble or of only low solubility in water. Accordingly, this embodiment can be implemented in particular with the aforementioned fatty acids and glycerides or oils and especially essential oils.

- 15 In another preferred embodiment, lipid component ii) or the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), has a melting point not exceeding 50°C, preferably not exceeding 40°C and, in particular, less than 30°C. Accordingly, this embodiment can be implemented in particular  
20 with fatty acids such as tridecanoic acid, lauric acid, elaeostearic acid, preferably undecanoic acid, capric acid, erucic acid, in particular pelargonic acid, caprylic acid, enanthic acid, caproic acid, isostearic acid, oleic acid, palmitoleic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic  
25 acid, clupanodonic acid and docosahexaenoic acid, and glycerides such as glycerol monolaurate, glycerol monolinoleate, glycerol monooleate, glycerol monopalmitate, glycerol monoricinoleate, glycerol dioleate, glycerol trioleate and glycerol triricinoleate, and with the aforementioned essential oils.  
30

It is particularly preferred for at least part of lipid component ii) or of the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), and at least part of the binder component to form a molecular dispersion in the  
35 formulations of the invention. If the lipid content is greater than the binder content, there is said to be a molecular dispersion of the binder in the lipid. The lipid content is preferably less than the binder content, in which case there is said to be a molecular dispersion of the lipid in the binder.  
40

The term "molecular dispersion" is known to the skilled worker and essentially describes systems in which a substance, in the present case at least part and preferably the predominant part of  
45 the lipid or binder component, is homogeneously dispersed in a solvent. In such cases, the solvent usually forms a matrix which, according to the invention, is formed by the binder or lipid

## 12

component or at least by a predominant part of the binder or lipid component. The content of lipid crystals in a formulation of the invention is usually below 12% and, in particular, below 5%. Statements concerning contents of crystals are based on the total amount of the respective component.

In a particular embodiment, molecular dispersion systems are solid, in which case they are referred to as solid solutions.

10 A formulation of the invention which is essentially free of lipid crystals represents a particular embodiment of the present invention. This state corresponds to the maximum possible homogenization of the lipid or binder in the matrix. There are no interfaces in the molecular dispersion system.

15 In another particular embodiment, at least part of the active ingredient component is in the form of a molecular dispersion. The content of active ingredient crystals in a formulation of the invention is usually less than 12% and, in particular, less than 5%. These formulations include, in particular, those which are essentially free of active ingredient crystals. This state corresponds to the maximum possible homogenization of the active ingredient in the formulation base.

25 Formulations of the invention which are essentially free of lipid and active ingredient crystals and, in particular, those in which there are essentially no crystalline contents of any constituent (essentially amorphous or crystal-free formulations) represent another particular embodiment of the present invention. This state corresponds to the maximum possible homogenization of the formulation components. There are no interfaces in a formulation which is a molecular dispersion.

35 Known analytical methods can be used to investigate the state of such molecular dispersions, in particular solid solutions, for example differential scanning calorimetry (DSC) or wide angle X-ray scattering measurements (WAXS measurements). The DSC analytical measurement of a molecular dispersion lacks the melting peak which occurs with the crystalline pure substance and is usually endothermic. Another possibility for identifying a molecular dispersion is the reduction in intensity and/or absence of typical X-ray diffraction signals in the WAXS analysis.

45 The content of the lipid component in the formulation is usually from 6 to 60% by weight, preferably 11 to 40% by weight, and in

particular 16 to 25% by weight.

One criterion for establishing the optimal amount of lipid is the homogeneity of the formulation of the invention in the melt.

5 Especially in relation to the upper limit, a homogeneous incorporation of the lipid into the melt without phase separation ought to be ensured.

10 In a particular embodiment of the present invention, the content of lipid component ii) or of the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), based on the binder component, is not more than 40% by weight, preferably not more than 30% by weight, and in particular not more than 25% by weight.

15

The binder component of the formulations of the invention can also be understood as binder which at least partly forms a binder matrix, in particular a polymer matrix. Binders for the purpose 20 of the invention are solid, meltable solvents. The binder matrix serves especially to take up, and in particular to dissolve, at least part of lipid component i) or of the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'). This preferably leads to the formation of molecular 25 dispersions. In this regard, reference is made to the above statements in connection with the lipid component.

The binder component is preferably at least partly soluble or swellable in aqueous media, expediently under the conditions of 30 use, that is to say in particular physiological conditions.

Aqueous media include, within the framework of the present description, water and mixtures of water and other components which contain at least 50% by weight, preferably at least 70% by 35 weight, and in particular at least 90% by weight, of water.

Aqueous media include in particular body fluids such as fluids in the digestive tract, e.g. gastric juice and intestinal juices, saliva, urine, feces fluid, wound discharge, effusions, amniotic fluid, puncture fluids, lymph and blood; beverages based on 40 water, such as tea, coffee, soft drinks or babyfood, food for parenteral nutrition, juices, syrups, water used for various purposes, for example in animal feeding and for watering plants, and for controlling pests, water for use in cleaning processes, e.g. for laundering or dishwashing, bath water, aqueous vehicles 45 for use in formulations in the drugs, cosmetics or plant treatment sector, e.g. vehicles which can be administered parenterally, ointment, cream, paste or gel bases, water or

aqueous media for use in aromatherapies or for inhalation.

- Swelling means essentially a process in which the volume and/or shape of a solid body, for example a solid formulation of the 5 invention, change on exposure to liquids, vapors and gases. Swellable or soluble applies in particular to hydrophilic polymers able to accumulate water at least on the surface and/or take up water between the polymer chains, mainly by absorption. Limited swelling usually results in gel formation, which is why 10 polymers capable of limited swelling and usable according to the invention can be selected from the polymers commonly known as gel formers. Unlimited swelling usually leads to the formation of solutions or colloidal solutions, which is why polymers capable of unlimited swelling and usable according to the invention can 15 be selected from the polymers which form at least colloidal solutions in the respective aqueous medium. It must be taken into account, for pharmaceutical applications and, in particular, in relation to body fluids, for example those of the gastrointestinal tract, that there may be local differences in 20 the physiological conditions, especially the pH. If it is preferred, for example, for the active ingredient to be absorbed mainly in the duodenum, it may be advantageous for the binder component to be swellable under the conditions prevailing in the duodenum. In particular, it may be advantageous for only slight 25 or preferably essentially no swelling to take place in the preceding sections of the gastrointestinal tract, especially in the stomach. However, it may be remarked at this point that such behavior of formulations of the invention after administration can also be ensured with other means, in the case described above 30 for example with coatings resistant to gastric juice or multilayer formulations in which the innermost layers containing active ingredient are exposed to swelling or dissolving only at the required site.
- 35 In a particular embodiment, the binder component iii) forms no micelles under the conditions of use of the formulation. No CMC (critical micellar concentration) is reached.
- 40 Binder components technically advantageous for the process are those which are melt-processable.
- It is preferred for at least one binder of the binder component to be selected from:
- 45 synthetic polymers such as polyvinylactams, in particular polyvinylpyrrolidone (PVP); copolymers of vinylactams such as

## 15

- N-vinylpyrrolidone, N-vinylpiperidone and N-vinyl- $\epsilon$ -caprolactam, but especially N-vinylpyrrolidone, with (meth)acrylic acid and/or (meth)acrylic esters, such as long-chain (meth)acrylates, e.g. stearyl (meth)acrylate, dialkylaminoalkyl (meth)acrylates, which 5 may be quaternized, and maleic anhydride, vinyl esters, especially vinyl acetate, vinylformamide, vinylsulfonic acid or quaternized vinylimidazole; copolymers of vinyl acetate and crotonic acid; partially hydrolyzed polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; (meth)acrylic resins such as poly(hydroxyalkyl 10 (meth)acrylates), poly(meth)acrylates, acrylate copolymers, e.g. from alkyl acrylates with (meth)acrylic acid, and copolymers of dimethylaminoethyl acrylates and methacrylic esters (e.g. Eudragit types); polyalkylene glycols such as polypropylene glycols and polyethylene glycols, preferably with molecular 15 weights above 1 000, particularly preferably above 2 000 and very particularly preferably above 4 000 (e.g. polyethylene glycol 6 000); polyalkylene oxides such as polypropylene oxides and, in particular polyethylene oxides, preferably of high molecular weight, especially with weight average molecular weights of more 20 than 100 000; copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid; polyacrylamides, polyvinylformamide (where appropriate partially or completely hydrolyzed);
- modified natural polymers, e.g. modified starches and modified 25 celluloses, such as cellulose esters and, preferably cellulose ethers, e.g. methylcellulose and ethylcellulose, hydroxyalkyl-celluloses, in particular hydroxypropylcellulose, hydroxyalkyl-alkylcelluloses, in particular hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylethylcellulose, cellulose phthalates, in particular 30 cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, starch degradation products, in particular starch saccharification products, such as maltodextrin;
- natural or predominantly natural polymers such as gelatin, 35 polyhydroxyalkanoates, e.g. polyhydroxybutyric acid and polylactic acid, polyamino acids, e.g. polylysine, polyasparagine, polydioxanes and polypeptides, and mannans, especially galactomannans; and
- 40 nonpolymeric binders such as polyols, for example those described in WO 98/22094 and EP 0 435 450, especially sugar alcohols such as maltitol, mannitol, sorbitol, cellobiitol, lactitol, xylitol, erythritol and isomalt (Palatinit).
- 45 In one embodiment of the present invention, at least one binder of the binder component is selected from the modified natural

and, in particular, the synthetic polymers. In another embodiment of the present invention, at least one binder of the binder component is selected from the sugar alcohols or the starch saccharification products.

5

- It is particularly preferred for at least one polymer of the binder component to be selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, hydroxyalkyl-celluloses, hydroxyalkylalkylcelluloses, cellulose phthalates, 10 polyalkylene glycols, (meth)acrylic resins: for example the polyvinylpyrrolidone having the proprietary name Kollidon® and weight average molecular weights of about 2 000 to about 1.5 x 10<sup>6</sup>, for example the polyvinylpyrrolidone having the proprietary name Kollidon® 17 PF and a weight average molecular 15 weight of about 7 000 to about 11 000; vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, in particular with a vinylpyrrolidone:v vinyl acetate ratio of from about 30:70 to about 70:30, for example the product having the proprietary name Kollidon® VA 64 and a vinylpyrrolidone:v vinyl acetate ratio of about 60:40;
- 20 hydroxyalkylcelluloses with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, in particular hydroxypropylcellulose, for example the hydroxypropylcellulose having the proprietary name Klucel®; hydroxyalkylalkylcelluloses with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moieties; in particular hydroxypropylmethylcellulose, for example 25 the methylcellulose and methylcellulose derivative mixtures having the proprietary name Methocel® and containing ethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl and carboxymethyl ether groups, cellulose phthalates, especially hydroxypropylmethylcellulose phthalate, polyalkylene glycols with 2 and/or 3 carbon atoms in the alkylene moiety, especially polyethylene glycols, for example the polyethylene glycols having the proprietary name Lutrol® and weight average molecular weights of from 2 000 up to about 30 20 000, and polypropylene glycols, copolymers based on dimethylaminoethyl methacrylate and methacrylic esters such as 35 methyl methacrylate and butyl methacrylate, for example the acrylic resins having the proprietary name Eudragit® E and based on dimethylaminoethyl methacrylate, methyl and butyl (meth)acrylate with weight average molecular weights of about 150 000, copolymers with anionic characteristics based on 40 methacrylic acid and methyl methacrylate, for example the acrylic resins having the proprietary names Eudragit® L and S and with weight average molecular weights of about 250 000 and 135 000, respectively..
- 45 Very particular preference is given to the aforementioned polyvinylpyrrolidones and cellulose derivatives, especially Kollidon® VA 64 and low molecular weight hydroxypropylcellulose,

e.g. Klucel® EF with weight average molecular weights of about 45 000 to about 70 000 or about 80 000, and hydroxypropylmethylcellulose, e.g. Methocel® E3, E5 and E7.

- 5 The binder component of formulations of the invention preferably comprises at least one of the binders described above. It may contain other binders of these types and/or other types. The properties of the formulation of the invention can be altered by nature of the binder chosen or the admixture of different
- 10 10 binders. In particular, it is possible in this way to control the release of active ingredient.

15 In one embodiment of the present invention, the binder component consists of one of the binders described above. In another embodiment of the present invention, the binder component consists of a mixture of at least two of the binders described above.

- 20 20 In a specific embodiment of the present invention, the binder component comprises at least one sugar alcohol, which is preferably selected from maltitol, xylitol and isomalt, and/or one or more starch saccharification product(s), in particular maltodextrin, where appropriate in combination with one or more 25 hydrophilic polymers, which are preferably selected from the abovementioned modified natural and synthetic polymers, e.g. polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone copolymers, especially with vinyl acetate, or cellulose derivatives, in particular hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethylcelluloses or 30 methylcelluloses, or polyethylene glycols. These constituents of this binder component are preferably present in the following ratios of amounts:

- 35 iii1) 5 to 90% by weight, preferably 10 to 50% by weight, and in particular 15 to 30% by weight, of at least one sugar alcohol and/or at least one starch saccharification product;
- 40 iii2) 10 to 95% by weight, preferably 50 to 90% by weight, and in particular 70 to 85% by weight, of at least one hydrophilic polymer;
- 45 iii3) where appropriate, at least one of the polymers described above;

where the total of the contents of iii1), iii2), and iii3) comprises 100% by weight of the binder component.

Binders which are advantageous for use as polymeric binder are 5 those which have a K value (according to H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), pp. 58-64 and 71-74) in the range between 10 and 100, in particular between 15 and 80.

10 The content of the binder component in the formulation of the invention is usually 20 to 93.9% by weight, preferably 30 to 90% by weight and, in particular, 40 to 80% by weight.

15 In the pharmaceutical formulation sector, the content of the binder component in the formulation of the invention is, in particular, 20 to 80% by weight, preferably 30 to 60% by weight and, in particular, 40 to 50% by weight.

Formulations of the invention may, besides lipid component ii) or 20 the lipid content of component i'), where appropriate in combination with component ii'), and binder component iii), contain further excipients, e.g. pharmaceutically and 25 cosmetically acceptable excipients (excipient component iv). Such excipients may facilitate production of the formulation and/or modulate its properties. The nature and amount are advantageously chosen so that they do not impair development of the special properties of the formulations of the invention and of a molecular dispersion, in particular of a solid solution which is present where appropriate, or contribute to destabilizing this 30 system.

Excipients are, for example, conventional pharmaceutical excipients, the total amount of which may be up to 100% by weight based on the binder component, for example, 35

fillers such as the abovementioned sugar alcohols, e.g. mannitol, sorbitol, xylitol and isomalt (cf. DE 195 36 394), talc, sucrose, lactose, cereal or corn starch, potato flour, where present in 40 particular in a concentration of 0.02 to 50, preferably 0.20 to 20, % by weight based on the total weight of the mixture;

lubricants, glidants and mold release agents such as magnesium, aluminum and calcium stearates, talc and silicones, and animal or 45 vegetable fats, especially in hydrogenated form and those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 30°C or above. Technically preferred in relation

- to the melt extrusion process are - as described in DE 197 31 277 - triglycerides of C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub> and C<sub>18</sub> fatty acids or - to improve the processing properties - lecithin, as described in connection with the extrusion of an isomalt-containing
- 5 polymer/active ingredient melt in DE 195 36 394. It is also possible to use waxes such as carnauba wax. These fats and waxes may advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, in particular lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the abovementioned
- 10 fatty acid types. The lipids which are present according to the invention normally carry out the function of these excipients, so that only small amounts and, advantageously, no lubricants, glidants and mold release agents are added as excipients to the formulation. Where present, the total amount of excipients in the
- 15 form of lubricants and mold release agents is preferably 0.1 to 10% by weight and, in particular, 0.1 to 1% by weight, based on the total weight of the mixture;
- flow regulators, e.g. diatomaceous earths, especially the
- 20 high-purity silicon dioxides having the proprietary name Aerosil®, where present in particular in an amount of 0.1 to 5% by weight based on the total weight of the mixture;
- 25 dyes such as azo dyes, organic or inorganic pigments or dyes of natural origin, with preference being given to inorganic pigments where present in a concentration of 0.001 to 10, preferably 0.5 to 3% by weight based on the total weight of the mixture;
- 30 stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide destroyers, radical scavengers, stabilizers against microbial attack;
- plasticizers, especially those described below.
- 35
- It is also possible to add wetting agents, preservatives, disintegrants, adsorbents and mold release agents, and surfactants, especially anionic and nonionic, such as, for example, soaps and soap-like surfactants, alkyl sulfates and
- 40 alkylsulfonates, salts of bile acids, alkoxylated fatty alcohols, alkoxylated alkylphenols, alkoxylated fatty acids and fatty acid glycerol esters, which may be alkoxylated, and solubilizers such as Cremophor (polyethoxylated castor oil), Gelucire, vitamin E TPGS and Tween (ethoxylated sorbitan fatty acid esters) (cf., for example, H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978). Since the formulations of the invention form emulsions on contact with water or aqueous

## 20

solvents, it is possible to keep the addition of surface-active excipient, in particular substances with high HLB values, especially of more than 8, 10 and, in particular, above 15, low, usually in amounts of less than 1% by weight. It is possible and 5 advantageous to dispense with such an addition.

Excipients for the purpose of the invention also mean substances for producing a solid solution with the active ingredient.

Examples of these excipients are pentaerythritol and 10 pentaerythritol tetraacetate, urea, phosphatides such as lecithin, and sugar alcohols such as xylitol and mannitol, citric and succinic acids, bile acids, stearins and others as indicated, for example, by J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, (1986), pp. 69-88.

15

Also regarded as excipients are additions of acids and bases to control the solubility of an active ingredient (see, for example, K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, (1989), pp. 98-101).

20

It is also possible to add excipients such as masking flavors and odor-masking agents, in particular sweeteners and odorants.

An embodiment of this type is based on expert knowledge as 25 described, for example, in Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996).

Excipients in the sense of the invention are also vehicles 30 specific for the dosage form, i.e. appropriate for a particular dosage form, in particular oral and, especially, tablets and capsules, also low-melting or liquid excipients such as polyalkylene glycols of low molecular weight, in particular polyethylene glycol and/or polypropylene glycol with weight 35 average molecular weights of less than 1 000, water or suitable aqueous systems.

The excipient component in formulations of the invention 40 preferably comprises at least one of the other excipients described above. It may comprise other excipients of these types and/or other types.

One embodiment of the present invention comprises formulation 45 bases with excipient component. In this case, the content of other excipients in the formulations of the invention can be up to 30% by weight, preferably 1 to 20% by weight and, in

particular, 6 to 15% by weight.

A particular embodiment of the present invention comprises formulations which comprise

5

- i) at least one active ingredient, preferably an active pharmaceutical ingredient;
- 10 ii) at least one unsaturated fatty acid, which is preferably selected from oleic acid, linoleic acid and/or linolenic acid, or corresponding mono- or diglycerides;
- 15 iii) at least one binder which is selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone copolymers, in particular with vinyl acetate, or cellulose derivatives, in particular hydroxypropylcelluloses and hydroxypropyl-methylcelluloses; and
- 20 iv) where appropriate other excipients, for example a flow regulator.

Another particular embodiment of the present invention comprises formulations which comprise

25

- i') at least one lipid-like active ingredient, preferably an oil and, in particular, an essential oil;
- 30 ii') where appropriate one or more other lipids;
- iii) at least one sugar alcohol, in particular maltitol and/or isomalt, and at least one starch saccharification product, in particular maltodextrin; and
- 35 iv) where appropriate other excipients.

Formulations of this type may, in particular, also comprise other binders such as the abovementioned modified natural and synthetic polymers, e.g. polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone copolymers, in particular with vinyl acetate, or cellulose derivatives, in particular hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethylcelluloses or methylcellulose, or polyethylene glycols.

45

The formulations of the invention preferably contain less than 5% by weight and, in particular, less than 1% by weight of water. A

particular embodiment is represented by essentially anhydrous formulations.

- The formulations of the invention preferably have a solid consistency. The term "solid" has in this connection the meaning assigned in appropriate pharmacopeas in connection with pharmaceutical preparations. Formulations of the invention may also be of semisolid or viscous liquid consistency. The terms "semisolid" and "viscous liquid" also have within the framework of the present invention the meanings assigned in appropriate pharmacopeas in connection with pharmaceutical preparations. For example, formulations of the invention may be of semisolid consistency if the contents of lipids and, in particular low-melting lipids are relatively high. A semisolid and, if desired, also viscous liquid consistency can, as is well known, also be achieved by adding suitable excipients, in particular low-melting or liquid vehicles.
- The present invention therefore also relates to the use of a formulation of the invention where appropriate with the addition of other excipients as dosage form for the use of at least one active ingredient in the life science sector.
- Accordingly, formulations of the invention are mainly used in the life science sector. This includes, in particular, the pharmaceutical, both human and veterinary medical, sector. In this sense, the formulations are used as or in drug forms, i.e. the formulations of the invention have expedient forms appropriate for pharmaceutical practice, if necessary together with other excipients. Analogous statements apply to the cosmetic sector and adjoining areas such as crop protection, the foodstuffs sector and the like. Reference is made here inclusively to a use as or in dosage forms, where the term "dosage form" means a formulation shaped with a view to the use.

Thus, the term "drug form" refers to any dosage form for administration of active ingredients to an organism, preferably to mammals, in particular humans, and also an agricultural or domestic animals.

Conventional dosage forms include, in particular, drug forms such as (in alphabetical sequence) emulsions and microemulsions, granules, capsules, pellets, powders, suspensions, suppositories, tablets, especially coated tablets, and analogous dosage forms

for use in other life science sectors.

Emulsions and microemulsions may be of the oil-in-water or water-in-oil type and contain the formulations of the invention  
5 as disperse or dispersing phase. These emulsions or microemulsions may be stabilized by the presence of emulsifiers known to be used for this purpose. One advantage of formulations of the invention is, however, usually only small amounts of emulsifier are added and, in a particular embodiment of the  
10 present invention, it is possible to dispense with addition of emulsifiers, in particular O/W emulsifiers with HLB values over 10 and, in particular, over 15.

15 Granules consist of solid grains of formulations of the invention, each grain representing an agglomerate of powder particles. Granules are preferably intended for oral use as drug form. The user can be offered single-dose preparations, for example granules packed in a small bag (sachet), a paper bag or a  
20 small bottle, or multidose preparations which require appropriate dimensions. However, in many cases, such granules do not represent the actual drug form, but are intermediates in the manufacture of particular drug forms, for example tablet granules to be compressed to tablets, capsule granules to be packed into hard gelatin capsules, or instant granules or granules for oral  
25 suspension to be put in water before intake.

As capsules, the formulations of the invention are usually packed into a hard shell composed of two pieces fitted together or a  
30 soft, one-piece, closed shell, which may vary in shape and size. It is likewise possible for formulations of the invention to be encased or enveloped or embedded in a matrix in suitable polymers, that is to say microcapsules and microspherules. Hard and soft capsules consist mainly of gelatin, while the latter  
35 have a suitable content of plasticizing substances such as glycerol or sorbitol. Hard gelatin capsules are used to receive formulations of the invention which have a solid consistency, for example granules, powder or pellets. Soft gelatin capsules are particularly suitable for formulations with a semisolid  
40 consistency and, if required, also viscous liquid consistency.

Pellets are granules of formulations of the invention in the particle size range from about 0.5 to 2 mm in diameter. Both with a narrow particle size distribution, preferably from 0.8 to

1.2 mm, and with an essentially round shape, are preferred.

In semisolid preparations, formulations of the invention are taken up in a suitable vehicle. Appropriate bases are known to  
5 the pharmaceutical technologist.

Suppositories are solid preparations for rectal, vaginal or urethral administration. In order to be appropriate for the  
10 administration route, formulations of the invention in these drug forms are usually taken up in suitable vehicles, for example in fats which melt at body temperature, such as hard fat, macrogols, i.e. polyethylene glycols with molecular weights of 1 000 to 3 000 in various proportions, glycerol gelatin and the like.

15 Tablets are solid preparations in particular for oral use. The meaning of oral within the framework of the present invention is, in particular, that of the term "peroral", i.e. tablets for absorption or action of the active ingredient in the  
20 gastrointestinal tract. Particular embodiments are coated tablets, layered tablets, laminated tablets, tablets with modified release of active ingredient, matrix tablets, effervescent tablets, chewable tablets or pills. The formulations of the invention usually comprise at least a part of the  
25 necessary tablet excipients, such as binders, fillers, glidants and lubricants, and disintegrants. Tablets of formulations of the invention may also if necessary comprise other suitable excipients. Mention should be made in this connection of excipients which assist tableting, for example lubricants and  
30 glidants, for example those mentioned above, with preference for magnesium stearate in particular for facilitating compaction.

Coated tablets additionally comprise suitable coating materials, for example film coating agents with coating aids, especially  
35 those mentioned below. Coated tablets include, in particular, sugar-coated tablets and film-coated tablets.

Powders are finely dispersed solids of formulations of the invention with particle sizes usually of less than 1 mm. The  
40 above statements about granules apply correspondingly.

Preference is given according to the invention to capsules packed with comminuted granules, powders or pellets of formulations of the invention, instant granules and granules for oral suspension composed of formulations of the invention with addition of  
45

masking flavors, and, in particular, tablets.

The drug forms of the invention are usually packed in a suitable form. Pushout packs made of plastic and/or metal for solid drug forms are frequently used.

The present invention also relates to a process for producing a formulation of the invention by mixing components i), ii), iii) and, where appropriate, iv) to form a plastic mixture. Thus, to 10 form the plastic mixture, at least two measures are necessary, on the one hand the mixing of the components forming the mixture, and on the other hand the plastication thereof, i.e. the conversion thereof into the plastic state. These measures may 15 take place for one or more components or portions of components successively, intermeshingly, alternately or in another way. Accordingly, it is possible in principle for the conversion into the plastic state to take place concurrently during a mixing process, or for the mixture first to be mixed and then to be 20 converted into the plastic state. A plurality of plastic mixtures differing in composition may be formed during a process and are mixed together and/or with other components or portions of components. For example, a premix of a portion of the components can be granulated to form a plastic mixture, and the granules can 25 then be converted, with the addition of other components, into another plastic mixture whose composition may correspond to that of the formulation. It is also possible for all the components first to be combined and then either converted into the plastic state at the same time of the mixing or first mixed and then 30 converted into the plastic state.

The formation of a plastic mixture can take place by melting or - with additional input of mechanical energy, e.g. by kneading, mixing or homogenizing - melts below the melting point of the 35 mixture. The plastic mixture is preferably formed at temperatures below 220°C. The formation of the plastic mixture usually does not take place by one or more components being converted into a paste or partially dissolved with liquids or solvents, but takes place mainly or exclusively by thermal or thermal/mechanical action on 40 the component(s), i.e. by thermal plastication. The plastic mixture is preferably formed by extrusion, particularly preferably by melt extrusion. The plastication process steps can be carried out in a manner known per se, for example as described in EP-A-0 240 904, EP-A-0 337 256, EP-A-0358 108, WO 97/15290 and 45 WO 97/15291. The contents of these publications and, in particular, the statements about melt extrusion present therein

are incorporated herein by reference.

It should be possible to convert the binder component into a plastic state in the complete mixture of all the components in 5 the range from 30 to 200°C, preferably 40 to 170°C. The glass transition temperature of the mixture should therefore be below 220°C, preferably below 180°C. If necessary, it is reduced by conventional, pharmacologically acceptable plasticizing excipients.

10

Examples of such plasticizers are:

organic, preferably involatile compounds, such as, for example, C<sub>7</sub>-C<sub>30</sub>-alkanols, ethylene glycol, propylene glycol, glycerol, 15 trimethylolpropane, triethylene glycol, butandiols, pentanols such as pentaerythritol and hexanols, polyalkylene glycols, preferably having a molecular weight of from 200 to 1 000, such as, for example, polyethylene glycols, polypropylene glycols and polyethylene/propylene glycols, silicones, aromatic carboxylic 20 esters (e.g. dialkyl phthalates, trimellitic esters, benzoic esters, terephthalic esters) or aliphatic dicarboxylic esters (e.g. dialkyl adipates, sebacic esters, azelaic esters, citric and tartaric esters), fatty acid esters such as glycerol mono-, di- or triacetate or sodium diethyl sulfosuccinate. The 25 concentration of plasticizer is, where present, generally 0.5 to 30, preferably 0.5 to 10, % by weight based on the total weight of polymer and plasticizer.

The amount of plasticizer advantageously does not exceed 30% by 30 weight based on the total weight of binder and plasticizer so that - in the area of solid forms - storage-stable formulations and drug forms showing no cold flow are formed. It is usually unnecessary to add a plasticizer for the purpose of plastication because the lipid component present according to the invention 35 has plasticizing properties.

The process of the invention can advantageously be carried out at temperatures below 200°C and preferably below 170°C, but above room temperature (25°C), preferably above 40°C. The process is 40 carried out in particular in a temperature range extending 40°C, preferably 30°C, and particularly preferably 20°C, upward or downward from the softening point of the mixture of the components.

45

In certain cases it may be advantageous to add components or portions of components as solution or suspension in a solvent. Particularly expedient ones are low molecular weight volatile

solvents, e.g. water, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-monoalcohols and ethers thereof, esters of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-monoalkanols with C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboxylic acids, alkanes. Another solvent which can be used is liquid CO<sub>2</sub>. Water-soluble active ingredients can be employed as aqueous solution or, 5 preferably, be taken up in an aqueous solution or dispersion of the binder component or a portion thereof. Corresponding statements apply to active ingredients which are soluble in one of the solvents mentioned, if the liquid form of the components used is based on an organic solvent. The components to be 10 employed according to the invention may contain small amounts of solvent, e.g. because of hygroscopicity, trapped solvent or water of crystallization. The total solvent content of the plastic mixture is preferably less than 15%, in particular less than 10%, and particularly preferably less than 5%. The plastic mixture is 15 preferably formed without the addition of a solvent, i.e. in particular by solvent-free melt extrusion.

The components, i.e. active ingredient, lipid and binder and, where appropriate, other excipients, can first be mixed and then 20 be converted into the plastic state and homogenized. However, it has proved advantageous, especially on use of sensitive active ingredients, first to convert at least part of the binder component and at least part of the lipid component, where appropriate together with other excipients, into the plastic 25 state. This can be done by operating the apparatuses such as stirred vessels, agitators, solids mixers etc. alternately. Sensitive active ingredients can then be mixed in (homogenized), preferably in "intensive mixers" in plastic phase with very small residence times. The active ingredient(s) may be employed as 30 such, i.e. in solid, semisolid or liquid form, or as solution, suspension or dispersion.

In particular embodiments of the process of the invention, it may 35 be advantageous initially to form a plastic mixture of binder and active ingredient and, where appropriate, excipients and to add the lipid to this mixture. This procedure may be advantageous in particular when the active ingredient has plasticizer-like properties, and the reduction in the overall process temperature achievable thereby is desirable.

In particular embodiments of the process of the invention it may 40 be advantageous for the active ingredient and lipid first to be mixed and then to be added to the plasticated binder. This 45 procedure may be advantageous in particular when active

ingredient and/or lipid are thermally unstable.

The plastication, melting and/or mixing takes place in an apparatus usual for this purpose. Extruders or heatable  
5 containers with agitator, e.g. kneaders (like those of the type mentioned hereinafter) are particularly suitable.

It is also possible to use as mixing apparatus those apparatuses which are employed for mixing in plastics technology. Suitable  
10 apparatuses are described, for example, in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Particularly suitable mixing apparatuses are extruders and dynamic and static mixers, and stirred vessels,  
15 single-shaft stirrers with stripper mechanisms, especially paste mixers, multishaft stirrers, especially PDSM mixers, solids mixers and, preferably mixer/kneader reactors (e.g. ORP, CRP, AP, DTB from List or Reactotherm from Krauss-Maffei or Ko-Kneader from Buss), trough mixers or internal mixers or rotor/stator  
20 systems (e.g. Dispax from IKA).

In the case of sensitive active ingredients it is preferable first for the binder component and the lipid component to be converted into the plastic state, e.g. in an extruder, and then  
25 for the active ingredient to be admixed in a mixer/kneader reactor. On the other hand, with less sensitive active ingredients, a rotor/stator system can be employed for vigorously dispersing the active ingredient.

30 The process steps of mixing and plastication, that is to say in particular the melting, can be carried out in the same apparatus or in two or more apparatuses operating separately from one another. The preparation of a premix can be carried out in one of the mixing apparatuses described above and normally used in  
35 particular for granulation. Such a premix can then be fed directly for example into an extruder, and then be extruded where appropriate with the addition of other components.

40 It is possible in the process of the invention to employ as extruders single screw machines, intermeshing screw machines or else multiscrew extruders, especially twin screw extruders, corotating or counter-rotating and, where appropriate, equipped with kneading disks. If it is necessary in the extrusion to evaporate a solvent, the extruders are generally equipped with an  
45 evaporating section. Examples of extruders which can be used are

those of the ZSK series from Werner & Pfleiderer.

The mixing apparatus is charged continuously or batchwise, depending on its design, in a conventional way. Powdered 5 components can be introduced in a free feed, e.g. via a weigh feeder. Plastic compositions can be fed in directly from an extruder or via a gear pump, which is particularly advantageous if the viscosities and pressures are high. Liquid media can be metered in by a suitable pump unit.

10

The lipid component can - as described above - be incorporated continuously or batchwise into the formulation. Thus, at least part of the binder component (matrix) can first be used as support for at least part of the lipid component, and then be 15 formulated according to the invention as premix to form a plastic mixture, possibly with addition of other ingredients, preferably by extrusion. Continuous addition of at least part of the lipid component to a plastic mixture is preferred. This is particularly preferred when the lipids to be used according to the invention 20 can be processed in semisolid or liquid form. Accordingly, the lipids described above and having relatively low melting points are also preferred for technical reasons in the process, and of these in turn preference is given to those which at room 25 temperature, i.e. about 20 to 30°C, are of semisolid (waxy), and preferably of liquid (oil) consistency. It is preferred for these to be metered directly into the mixing apparatus, in particular an extruder. This may save a granulation step to be carried out separately. It is particularly advantageous to incorporate the 30 lipid-like active ingredients, that is to say in particular the essential oils, continuously into the appropriate binder matrix, preferably in an extruder, feeding the oil continuously into an extruder carrying the binder mixture, and extruding the resulting formulation as plastic mixture.

35

The mixture which has been obtained by mixing and converting the binder component, the active ingredient component, the lipid component and, where appropriate, other excipients into the plastic state is pasty, of high viscosity or low viscosity 40 (thermoplastic) and can therefore also be extruded. The glass transition temperature of the mixture is advantageously below the decomposition temperature of all the components present in the mixture.

45 The formulation of the invention is suitable as plastic mixture - where appropriate after cooling or solidification - in particular as extrudate, for all conventional processes for manufacturing

conventional dosage forms.

- The present invention also relates to a process for producing dosage forms of formulations of the invention, where the
- 5 formulation can be produced by the above process, and the formulation is converted into the required dosage form where appropriate with the addition of other excipients. This can be done by using shaping process measures such as shaping the plastic mixture, in particular by extrusion or melt extrusion,
- 10 and shaping the plastic mixture, in particular the extrudate - where appropriate after cooling or solidification - for example by granulation, grinding, compression, casting, injection molding, tableting under pressure, tableting under pressure with heat. It is also possible to convert a formulation into a desired
- 15 dosage form by introducing it into suitable vehicles. It is thus also possible to process solid formulations into semisolid or liquid formulations through the addition of suitable vehicles.
- 20 A large number of, in particular, solid dosage forms can be manufactured in this way. For example, powders or granules can be produced by grinding or chopping the solidified or at least partly solidified plastic mixture, and can be either used directly or, where appropriate with addition of conventional excipients, further processed to the above dosage forms,
- 25 especially to tablets.
- Dosage forms are preferably shaped before solidification of the plastic mixture and result in a form which can be employed where
- 30 appropriate after coating in a conventional way.
- The shaping to the dosage form before solidification can take place in a variety of ways depending on the viscosity of the plastic mixture, for example by casting, injection molding,
- 35 compression, nipping or calendering. This is done by conveying the plastic mixture described above in the process according to the invention to one or more shaping steps. The conveying can take place by pressing, pumping, e.g. with gear pumps, or, preferably, with an extruder.
- 40
- The plastic mixture is particularly preferably formed in one or more, preferably one, extruder and conveyed by the latter or a downstream extruder to the shaping steps. It has proved to be advantageous in many cases to extrude on a downward incline
- 45 and/or where appropriate provide a guide channel for transporting the extrudate, in order to ensure safe transport and prevent

rupture of the extrudate.

It may also be advantageous, depending on the number and compatibility of the active ingredients to be employed, to employ  
5 multilayer extrudates, for example coextrudates, as described in WO 96/19963, in the process of the invention.

Multilayer solid dosage and, in particular, drug forms can be  
10 produced in particular by coextrusion, in which case a plurality of mixtures of one or more of the components described above are conveyed together into an extrusion die so that the required layer structure results. Different binders are preferably used for different layers.

15 Multilayer dosage and, in particular, drug forms preferably comprise two or three layers. They may be in open or closed form, in particular as open or closed multilayer tablets.

20 If the shaping takes place by coextrusion, the mixtures from the individual extruders or other units are fed into a common coextrusion die and extruded. The shape of the coextrusion dies depends on the required drug form. Examples of suitable dies are those with a flat orifice, called slit dies, and dies with an  
25 annular orifice. The design of the die depends on the formulation base used and, in particular, the binder component and the desired shape.

30 The first shaping step advantageously takes place when the extrudate emerges from the extruder through suitably shaped dies, draw plates or other orifices, for example through a baker plate, a circular die or a slit die. This usually results in a continuous extrudate, preferably with a constant cross section, for example in the form of a ribbon or of a strand, preferably  
35 with a circular, oval, rounded or flat and broad cross section.

Suitable downstream shaping steps for extrudates are, for example, cold cut, that is to say the cutting or chopping of the extrudate after at least partial solidification, hot cut, that is to say the cutting or chopping of the extrudate while still in the plastic form, or pinching off the still plastic extrudate in a nip device. It is possible with hot or cold cut to obtain, for example, granules (hot or cold granulation) or pellets. Hot granulation usually leads to dosage forms (pellets) with a diameter of from 0.5 to 3 mm, while cold granulation normally leads to cylindrical products with a length to diameter ratio of from 1 to 10 and a diameter of from 0.5 to 10 mm. It is possible

- in this way to produce monolayer but also, on use of coextrusion, open or closed multilayer dosage forms, for example oblong tablets, pastilles and pellets. The dosage forms can be provided with a coating by conventional methods in a downstream process
- 5 step. Suitable materials for film coatings are the polymers mentioned as polymeric binders, in particular polyacrylates such as the Eudragit® types, cellulose esters such as the hydroxypropylcellulose phthalates, and cellulose ethers such as ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or
- 10 hydroxypropylcellulose, and gelatin. Further shaping steps may also follow, such as, for example, rounding off the pellets obtained by hot or cold cut using rounding-off devices as described in DE-A-196 29 753.
- 15 It is particularly preferred for all the shaping steps to be carried out on the still plastic mixture or still plastic extrudate. Besides hot cut, where appropriate with subsequent rounding off, a particularly suitable process is one in which the plastic mixture is shaped to the dosage form in a molding
- 20 calender. This is done by conveying a still plastic mixture or a still plastic extrudate to a suitable molding calender. Suitable molding calenders usually having molding rolls and/or belts for the shaping, with at least one of the molding rolls and/or at least one of the belts having depressions to receive and shape
- 25 the plastic mixture. It is preferred to use a molding calender with counter-rotating molding rolls, with at least one of the molding rolls having on its surface depressions to receive and shape the plastic mixture. Suitable molding calenders and devices containing molding rolls are generally disclosed for example in
- 30 EP-A-0 240 904, EP-A-0 240 906 and WO 96/19962, and suitable belts and devices containing belts are generally disclosed for example in EP-A-0 358 105, which are expressly incorporated herein by reference.
- 35 The shaping of the still plastic mixture or still plastic extrudate preferably takes place at temperatures below 220°C, particularly preferably below 180°C and very particularly preferably below 150°C, such as, for example, in the temperature ranges necessary to form the plastic mixture or at lower
- 40 temperatures. If the shaping takes place at lower temperatures, it advantageously takes place at from 5 to 70°C, preferably 10 to 50°C and particularly preferably 15 to 40°C below the highest temperature reached on formation of the plastic mixture, but preferably above the solidification temperature of the plastic
- 45

mixture.

The production according to the invention of the formulations and preparation of the dosage forms can be carried out wholly or partly under sterile operating conditions, for example in cleanrooms and with use of sterilized equipment such as, for example, weighers, mixers, extruders and shaping machines, such as calenders, nip devices and choppers. It is possible either for the starting materials to be introduced into the process in sterilized form, where appropriate with the addition of suitable antibacterial and/or antiviral excipients, and/or for the process conditions, especially the temperature, to be chosen such that sterile formulations or drug forms are obtained. The resulting sterile dosage forms can then be packaged directly, likewise under sterile conditions, for example by blister packing or sealing. The shaping and the packaging may also be carried out at the same time, in particular when the shaping of the plastic mixture by calendering is carried out by molding rolls. This is done by introducing, in addition to the plastic mixture, materials in the form of sheets between the melt and the molding roll in each case, whereby it is possible to achieve at the same time as the shaping of the plastic mixture to dosage forms an enveloping and/or a packaging of the dosage form, as described in WO-96/19963, which is incorporated herein by reference.

25

The present invention further relates to the use of a formulation base of the invention in the use of at least one active ingredient in the life science sector, that is to say, in particular, in the drugs, cosmetics, crop protection, foodstuffs, and washing, cleaning and hygiene sectors.

The purpose of this use is, in particular, to improve the effect of the active ingredient component. Thus, this use comprises in particular a process for improving the effect of the active ingredient component on use of at least one active ingredient in the life science sector, with use of a formulation base of the invention. This entails introducing at least one active ingredient into this formulation base, preferably using one of the processes described above. In particular, the binder matrix of the formulation base serves to receive at least one lipid in the production of a solid formulation of the invention to improve the effect of the active ingredient component.

45 The binder matrix is formed by the binder component described above or at least a part thereof. At least one lipid, which is a constituent of the lipid component described above and/or of the

- active ingredient component, is taken up in this binder matrix. It is particularly preferred for the taking up to result in an essentially molecular dispersion of lipid in the binder matrix. A homogeneous distribution of lipid in the matrix is advantageous,  
5 especially in relation to the active ingredient-promoting properties of the lipid. These advantages can be achieved even without the active ingredient being in a molecular dispersion. Lipids which can be used to improve the pharmacological effect of an active ingredient are known to the skilled worker, inter alia  
10 as absorption promoters. He is able to select at least part of the lipid component for example from among them. In addition, reference is made to the statements above in connection with the description of the lipid component.
- 15 The use according to the invention is particularly advantageous whenever active ingredients are to be used in such a way that an active ingredient-promoting effect may occur on simultaneous administration of lipids. This relates in the pharmacy sector in particular to routes of administration which include the  
20 gastrointestinal tract, that is to say, in particular, enteral, especially rectal and, preferably, oral administration. The use according to the invention is very particularly advantageous when an active pharmaceutical ingredient to be administered can be used only inadequately by this route without suitable measures  
25 such as the addition of at least one lipid.

The invention also relates to the use of a formulation of the invention where appropriate with the addition of other excipients as dosage form in the life science sector.  
30

The dosage forms include, in particular, the aforementioned drug forms. Corresponding dosage forms for cosmetic use, for plant treatment, for food technology, including human and animal food  
35 technology, and other adjoining areas can be manufactured taking account of expedient, use-specific embodiments. The use according to the invention is directed in particular at human and veterinary medical treatment, cosmetic treatment, crop protection, the supplementation of human and animal foods with  
40 active ingredients, and the inclusion of active ingredients in washing, cleaning and hygiene products.

A particular use relates to the addition of formulations of the invention to hygiene products, especially diapers for babies. The  
45 formulations particularly used within the framework of this use are those based on lipid-like active ingredients. It is thus possible to use solid or semisolid formulations with odorants or

other hydrophobic active ingredients, e.g. substances with antimicrobial activity, especially the aforementioned essential oils. When these formulations come into contact with body fluids they form an emulsion whose large surface area allows odorants in 5 particular to act efficiently.

Drug forms of the invention, and thus an effective amount of active ingredient, are administered to the individual to be treated, preferably a mammal, in particular a human, and also an 10 agricultural or domestic animal. Whether such a treatment is indicated and what form it is to take depends on the individual case and is subject to medical assessment (diagnosis) which includes the signs, symptoms and/or dysfunctions which are present, the risks of developing certain signs, symptoms and/or 15 dysfunctions, and other factors. The drug forms of the invention are usually administered one or more times a day together or alternately with other products in such a way that an individual to be treated receives a daily dose in an amount which makes 20 therapy possible.

The formulations of the invention represent self-emulsifying systems. Emulsions are formed when the formulations come into contact with aqueous media. Accordingly, the present invention 25 also relates to a process for producing emulsions. These emulsions are usually stable, especially under the conditions of use of the formulations of the invention. Thus, the formulations usually form stable emulsions even at temperatures below 90°C. Preferred temperature ranges for the formation of stable 30 emulsions are from 5 to 60°C and, in particular from 10 to 40°C. It is advantageous for these to be fine-particle emulsions with a predominant content of particles with diameters of less than 100 µm, preferably of less than 50 µm and, in particular, of less than 20 µm. Formulations which form emulsions on contact with 35 aqueous medium and in which at least 50% of the particle diameters are in a range from 100 to 20 000 nm, preferably from 10 to 5 000 nm and, in particular, from 300 to 2 000 nm are preferred embodiments.

40 Under the conditions of use, the emulsions normally form spontaneously. In particular, negligible input of mechanical energy, e.g. stirring and/or shear energy, is necessary. Thus, formulations of the invention can initially be produced in the absence of solvents. The formation of the emulsion then takes 45 place, depending on the use, when contact is made with an aqueous medium, in the drug form sector before administration by preparing an appropriate dosage form or after administration on

contact with a suitable body fluid.

The formation of fine-particle emulsions is assisted especially through the formulations of the invention being in the state of a  
5 molecular dispersion and in particular a solid solution.

- Thus, formulation bases of the invention are particularly preferred when lipid emulsions are preferred for the use of active ingredients. This particularly relates to active  
10 ingredients of low solubility; active ingredients which, although readily soluble, display an only inadequate effect on enteral administration; and/or active ingredients which cause local irritation and/or other unwanted side effects. This applies just as much to topical administration forms such as, for example, lotions, creams and ointments as to parenteral administration forms such as, for example, solutions for injection, and oral administration forms, e.g. drinkable solutions and solid dosage forms, for example tablets and capsules.  
15  
20 The use of the aforementioned binders in particular has its effect in the formation of the emulsions. These binders and, in particular, the polymeric binders are able to act as solubilizers and thus assume the function of emulsifiers as in relation to the  
25 emulsification of the lipids. A further aspect of the present invention is therefore the use of the binder component for emulsifying the lipid component.

The present invention is now to be illustrated, but not  
30 restricted, by means of the following examples.

**Example 1:**

35 A mixture of equal parts by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon) and oleic acid was processed at 120°C in a measuring kneader (Rheomix, from Haake) to a homogeneous, rubber-like melt. Cooling resulted in a transparent solid mass which dissolved in water to form an emulsion.

40

**Example 2:**

The experiment took place in analogy to example 1, but with a mixture of 60% by weight of Kollidon VA-64 (BASF) and 40% by  
45 weight of oleic acid at a temperature of 100°C over 5 minutes. A clear, low-viscosity, transparent melt was obtained and was, after cooling to room temperature (and even after storage at room

temperature for 12 months), clearly transparent and still plastically deformable. The cooled melt dissolved readily to form an emulsion in water. The size of the emulsion droplets in this preparation was measured using a Mastersizer instrument (from 5 Malvern, UK). 90% of the particles had sizes below 35  $\mu\text{m}$ , and 50% of the particles were smaller than 2  $\mu\text{m}$ .

Example 3:

10 The experiment took place in analogy to example 2, with a mixture of 72% by weight of Kollidon VA-64 (BASF) and 28% by weight of oleic acid. The cooled melt was likewise transparent but less readily plastically deformable than in Example 2. The cooled melt 15 dissolved readily in water to form an emulsion. The size of the emulsion droplets in this preparation was measured using a Mastersizer instrument (from Malvern, UK). 90% of the particles had sizes below 4  $\mu\text{m}$ , and 50% of the particles were smaller than 0.7  $\mu\text{m}$ .

20

Example 4:

The experiment took place as in example 3, but with a mixture of 64% by weight of Kollidon VA-64 (BASF), 16% by weight of oleic 25 acid and 20% by weight of dextran at 118°C. The resulting whiteish melt became solid after cooling and it dissolved quite rapidly in 0.1 M HCl to form an emulsion.

Example 5:

30

The experiment took place as in example 4, but with a mixture consisting of 70% by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon), 10% by weight of oleic acid and 20% by weight of 35 dextran at 120°C. The resulting white melt became solid after cooling and dissolved in water to form an emulsion, but more slowly than in the case of example 4.

Example 6:

40

The experiment took place as in example 5, but with a mixture consisting of 40% by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon), 40% by weight of stearic acid and 20% by weight of dextran at 120°C. The resulting white melt was, after cooling and 45 grinding, relatively easily dispersible in water to form an

emulsion.

Example 7:

5 The experiment took place as in example 1, but with a mixture consisting of 70% by weight of hydroxypropylcellulose (Klucel EF, Aqualon) and 30% by weight of stearic acid at 110°C. A clear, rubber-like melt formed and, on cooling, formed a white solid.

10

Example 8:

15 minutes resulted, with slight evolution of heat, in homogeneous granules which were mixed with 2 parts by weight of the active ingredient esuprone. 1% by weight of highly disperse silica (Aerosil 200) was then added to this granular mixture, and this mixture was then metered via a weigh feeder into a twin screw 20 extruder (16 mm screw diameter) and extruded at a temperature of 110°C. The resulting clear melt could, after cooling, be dissolved in water to form an emulsion.

Example 9:

25

The experiment was carried out in analogy to example 8 but with 2 parts by weight of paracetamol which had been kneaded with a previously granulated mixture of 7 parts by weight of Kollidon VA-64 (BASF) and 1 part by weight of oleic acid. 1% by weight of Aerosil 200 was likewise added to the overall mixture while mixing before the extrusion. The extrusion took place at a temperature of 125°C, and the cooled melt dissolved in water to form a fine-particle emulsion.

35

Example 10:

The experiment took place as in example 8 but with with 2 parts by weight of paracetamol and a granular mixture of 6.125 parts by 40 weight of Kollidon VA-64 (BASF), 0.875 parts by weight of oleic acid and 1 part by weight of stearyl alcohol. 1% by weight of Aerosil 200 was likewise added to the overall mixture while mixing before the extrusion. The extrusion took place at a temperature of 120°C, and the cooled melt dissolved in water to

45

form a fine-particle emulsion.

Examples 11 to 13 which follow illustrate formulations of the invention with lipid-like active ingredients, in these cases  
5 orange oil as essential oil. The mixtures were processed in a Werner & Pfleiderer ZSK30 twin screw extruder with a throughput of 2.7 kg/hour. The shaping of the still plastic extrudate took place as described in EP-A 240 906. The metering in from the side took place with an HPLC pump with a pumping rate of 300 g/h in  
10 section 2.

Example 11:

15 2% by weight of a PVP homopolymer with a K value of 30 (Kollidon 30), 70% by weight of isomalt, 18% by weight of maltodextrin with DE 15 (C-Pur 01915, from Cerestar) were mixed in a twin screw extruder. 10% by weight of orange oil were metered in from the side and continuously incorporated into the matrix.  
20 After extrusion, the mixture was converted into pellets about 1 mm in size by hot cut. The temperature in the individual sections was 39°C, 57°C, 110°C, 89°C and 89°C, and that of the die was 101°C.

25 Example 12:

2% by weight of hydroxypropylcellulose with a weight average molecular weight of about 80 000 (Klucel EF), 70% by weight of isomalt, 18% by weight of maltodextrin with DE 15 (C-Pur 01915, 30 from Cerestar) were mixed in a twin screw extruder. 10% by weight of orange oil were metered in from the side and continuously incorporated into the matrix. After extrusion, the mixture was converted into pellets about 1 mm in size by hot cut. The temperature in the sections was 61°C, 84°C, 120°C, 111°C and 35 100°C, and that of the die was 111°C.

Example 13:

40 2% by weight of a PVP homopolymer with a K value of 30 (Kollidon 30), 53% by weight of isomalt, 35% by weight of maltodextrin with DE 15 (C-Pur 01915, from Cerestar) were mixed in a twin screw extruder. 10% by weight of orange oil were metered in from the side and continuously incorporated into the 45 matrix. After extrusion, the mixture was converted into pellets about 1 mm in size by hot cut. The temperature in the sections

**40**

was 52°C, 64°C, 110°C, 92°C and 91°C, and that of the die was 104°C.

**5**

**10**

**15**

**20**

**25**

**30**

**35**

**40**

**45**

We claim:

1. A self-emulsifying formulation based on
  - 5 i) at least one active ingredient and a formulation base with
  - 10 ii) a lipid component;
  - iii) a binder component; and
  - iv) where appropriate other excipients.
- 15 2. A formulation as claimed in claim 1, wherein at least one lipid in the lipid component is selected from fatty acids, triglycerides, diglycerides and monoglycerides.
- 20 3. A formulation as claimed in either of the preceding claims, wherein the lipid component has an HLB not exceeding 12, preferably not exceeding 8 and, in particular, not exceeding 5.
4. A formulation as claimed in any of the preceding claims, 25 wherein the lipid component has a melting point not exceeding 50°C, preferably not exceeding 40°C and, in particular, less than 30°C.
5. A formulation as claimed in any of the preceding claims, 30 wherein at least part of the lipid component is in the form of a molecular dispersion.
6. A formulation as claimed in any of the preceding claims, wherein at least one binder in the binder component is 35 selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, hydroxyalkylcelluloses, hydroxyalkylalkylcelluloses, cellulose phthalates, polyalkylene glycols, (meth)acrylic resins.
- 40 7. A formulation as claimed in claim 1, comprising.
  - i) at least one active pharmaceutical ingredient;
  - ii) at least one unsaturated fatty acid, which is selected 45 from oleic acid, linoleic acid and/or linolenic acid, or corresponding mono- or diglycerides;

- iii) at least one binder which is selected from polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidone copolymers, in particular with vinyl acetate, or cellulose derivatives, in particular hydroxypropylcelluloses and hydroxypropyl-methylcelluloses; and
- iv) where appropriate other excipients.
8. A formulation as claimed in any of the preceding claims,  
10 which comprises
- i) 0.1 to 50% by weight, preferably 1 to 30% by weight and, in particular, 5 to 20% by weight of active ingredient component;
  - 15 ii) 6 to 60% by weight, preferably 11 to 40% by weight and, in particular, 15 to 25% by weight of lipid component;
  - 20 iii) 20 to 93.9% by weight, preferably 30 to 90% by weight and, in particular, 40 to 80% by weight of binder component;
  - iv) 0 to 30% by weight, preferably 1 to 20% by weight and, in particular, 6 to 15% by weight of other excipients;
- 25 where the total of the contents of i), ii), iii) and iv) is 100% by weight.
9. A formulation as claimed in claim 7, wherein the content of  
30 lipid component based on the binder component does not exceed 40% by weight, preferably does not exceed 30% by weight and, in particular, does not exceed 25% by weight.
10. A formulation as claimed in any of the preceding claims,  
35 which is solid.
11. A formulation as claimed in any of the preceding claims based on
- 40 i') at least one lipid-like active ingredient and, where appropriate, other active ingredients
- and a formulation base with
- 45 ii') where appropriate another lipid component content;

43

- iii) a binder component; and
- iv) where appropriate other excipients.

5 12. A formulation as claimed in claim 10, wherein the binder component comprises at least one sugar alcohol selected from maltitol and/or isomalt, maltodextrin and, where appropriate, a hydrophilic polymer.

10 13. A formulation as claimed in claim 11 or 12, wherein the lipid-like active ingredient is an essential oil.

14. The use of a formulation as claimed in any of claims 1 to 10, as drug form for active ingredients of low solubility.

15

15. The use of a formulation as claimed in any of claims 11 to 14, in hygiene products.

16

20

25

30

35

40

45